

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CEBECİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KALP MERKEZİ**

**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN PEDİYATRİK
OLGULARDA MODİFİYE ULTRAFİLTRASYONUN
SİTOKİNLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Bledar HODO

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Atilla ARAL**

**ANKARA
2015**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Bledar HODO	Sınav tarihi: 02 / .03. / 2015..
Anabilim/Bilim Dalı	: Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Atilla Aral	

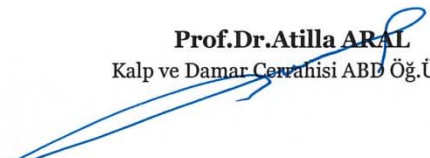
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kardiyopulmoner bypass uygulanan pediyatrik olgularda modifiye ultrafiltrasyonun sitokinler üzerindeki etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof.Dr.A.Rüçhan AKAR
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı


Prof.Dr.Levent GÖKGÖZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi ABD Öğ.Üyesi


Prof.Dr.Atilla ARAL
Kalp ve Damar Cerrahisi ABD Öğ.Üyesi

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım dostluğunu, samimiyetini, ilgisini ve emeğini esirgemeyen, başta tez danışmanım Prof. Dr. Atilla ARAL olmak üzere, değerli hocalarım,

Prof. Dr. Kemalettin UÇANOK, Prof. Dr. Ümit ÖZYURDA, Prof. Dr. Bülent KAYA, Prof. Dr. Adnan UYSALEL, Prof. Dr. Ahmet Rüçhan AKAR, Prof. Dr. Sadık ERYILMAZ, Prof. Dr. Levent YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ŞIRLAK, Prof. Dr. Zeynep EYİLETEN en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahi eğitimimi temelden kurgulayan sevgisini ve desteklerini esirgemeyen ağabeylerim Doç. Dr. M. Bahadır İNAN ve Doç. Dr. M. Serkan DURDU 'ya

Cerrahi eğitimimin yanı sıra dostluk ve samimiyetini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet ÇAKICI, Uzm. Dr. Evren ÖZÇINAR, Uzm. Dr. Mehmet TAŞAR, Uzm. Dr. Hande İŞTAR'a

Yine desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli ağbeylerim Uzm.Dr.Ali İHSAN HASDE, Uzm.Dr.Çağdaş BARAN, Uzm.Dr. Burak AÇIKGÖZ, Uzm.Dr. Demir ÇETİNTAŞ, Uzm.Dr. Fatih GÖKALP, Uzm.Dr. Deniz BOZDOĞAN, Uzm.Erhan HAFİZ'a içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dostluğu, samimiyeti ve asistalık boyunca yardımlarını esirgemeyen yeni uzman Uzm. Dr Ferit KASIMZADE, Uzm. Dr. Fatih ADA'ya,

Asistanlık sürem içerisinde uyumlu, çalışması keyifli, yardım ve dostluğa dayanan bir iş ortamı oluşturdukları için asistan arkadaşlarıma Dr. Burcu İNCEKALAN ARICI, Dr. Murat İsmail, Dr. Tayfun ÖZDEM, Dr. Cahit SARICAOĞLU, Dr. Arzu MAMMADOV, Dr. Anar ALİYEV, Dr. Nur DİKMEN

YAMAN, Dr. Alper ÖZGÜR, Dr. Hüseyin GÖKTAŞ, Dr. Fatih GÜMÜŞ, Dr. Gökay DENİZ, Dr. Canan SOYKAN ‘a tüm içtenliğimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın laboratuvar kısmını tamamlamamda yardımcı olan Bilkent Üniversitesi Biyoloji A.B.D öğretim üyesi Prof. Dr. İhsan GÜRSEL ve ekibine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistik danışmanı A.Ü.T.F. Biyoistatistik Anabilim Dalından Sayın Zeynep Bıyıklı GENÇTÜRK’e emeklerinden ve sabrından dolayı teşekkür ediyorum.

Çalışma hayatım boyunca yardımlarını, desteklerini, dostluklarını gördüğüm birlikte keyifle çalışma fırsatı bulduğum tüm Kalp Merkezi çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Bu kutsal mesleği edinmemde büyük pay sahibi olan baş öğretmenlerim annem Meleke HODO’ya, babam Resul HODO ‘ya ve kardeşlerime Mergleda HODO ve Genci HODO’ya,

Bu yoğun süreçte sabrını ve sevgisini eksik etmeyen eşim Ermira’ya

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Bledar HODO

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ	6
2.2. KARDİYOPULMONER BAYPAS (EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM)	8
2.2.1. Kalp Akciğer Makinesinin Temel Elemanları	10
2.2.2. Ekstrakorporeal Dolaşıma Bağlı Komplikasyonlar.....	12
2.2.3. İnflamatuvar Akut Faz Yanıtı	15
2.3. UTRAFİLTRASYON	17
2.3.1. Küçük Çocuklarda Sivi Hemostazi	17
2.3.2. Ultrafiltrasyon Tekniği.....	18
2.3.3. Geleneksel Ultrafiltrasyon (CUF).....	19
2.3.5. Hemofiltreler	24
2.3.6. Modifiye Ultrafiltrasyonun Sistemik Etkileri	25
2.3.6.1. Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi	25
2.3.6.2. Hemodinamik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	26
2.3.6.3. Hematolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi (Hemokonsantrasyon)	26
2.3.6.4. İmmünolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	27
2.3.6.5. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi	28
2.3.6.6. Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ	30

3.2. PREOPERATİF DÖNEM	30
3.3. İNTRAOPERATİF DÖNEM	30
3.4. POSTOPERATİF DÖNEM	32
3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	34
4.2. LABORATUVAR BULGULARI.....	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	54
ÖZET	54
ABSTRACT.....	56
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ACT	: Aktive Pıhtılaşma Zamanı
ADH	: Antidiüretik Hormon
AK	: Aort Koarktasyonu
AKK	: Aortik Kros Klemp
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
APTT	: Aktive Protrombin Zamanı
ASD	: Atrial Septal Defekt
AST	: Aspartat Amino Transferaz
AVSD	: Atriyoventriküler Septal Defekt
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
BUN	: Kan Üre Azotu
C3a	: Komplemen 3a
C5a	: Kompleman 5-a
CO2	: Karbondioksit
CRP	: C Reaktif Protein
CUF	: Geleneksel Ultrafiltrasyon
ÇÇSV	: Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
DKDS	: Düşük Kalp Debisi Sendromu
ET-1	: Endotelin-1
FIX	: Faktör-9
FiO2	: Solunan Oksijen Oranı
FVII	: Faktör -7
FX	: Faktör-10
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
Hct	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
IAA	: Interrupted Aortik Ark
IL-10	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6vi
IL-8	: İnterlökin-sekiz
İNR	: Uluslararası Pıhtılaşma Oranı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

KPB	: Kardiyopulmoner Baypas
KRE	: Kreatinin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LTB4	: Lökotrien B4
MUF	: Modifiye Ultrafiltrasyon
N2O	: Nitrik Oksit
O2	: Oksijen
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO2	: Parsiyel Karbondiyoksit Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PS	: Pulmoner Stenoz
RAS	: Renin-Anjiotensin Sistemi
SaO2	: Oksijen Saturasyonu
SİRS	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TGA	: Büyük Damar Transpozisyonu
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TOF	: Fallot Tetralojisi
TxB2	: Tromboksan B2
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
ZBUF	: Yüksek Volümlü Sıfır Dengeli Ultrafiltrasyon
T1	: Anestezi indüksiyonundan sonra
T2	: Aortik kros klemp konduktan 5 dk sonra
T3	: Aortik kros klemp kaldırıldıktan 5dk sonra
T4	: MUF işlemi bittikten 5 dk sonra
T5	: Hasta yoğun bakıma alındıktan 1 saat sonra
T6	: postoperatif 24. saat

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Kardiyovasküler Anomalilerin Görülme Sıklığı	6
Tablo 2.	Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması	7
Tablo 3.	Konjenital Kalp Hastalıklarının Cerrahi Sınıflaması	8
Tablo 4.	Kliniğimizde Hasta Ağırlığına Göre Seçilecek Oksijenatör.....	10
Tablo 5.	Arteriyel ve Venöz Hat Büyüklüğü	12
Tablo 6.	Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik özellikleri.....	34
Tablo 7.	Hastaların intraoperatif özellikleri	34
Tablo 8.	Hastaların postoperatif özellikleri.....	35
Tablo 9.	Yoğun bakım ünitesinde hastaların inotrop desteği.....	35
Tablo 10.	Hastaların tanı ve operasyonları	36

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Kardiyopulmoner Baypasda Kullanılan Kalp Akciğer Makinesinin Hastaya Bağlanması.....	9
Şekil 2. KPB’ a İnflamatuvar Yanıt.....	16
Şekil 3. Geleneksel Ultrafiltrasyon ve KPB Sistemine Bağlanması.....	20
Şekil 4. KPB’ dan ayrıldıktan sonra modifiye ultrafiltrasyon sistemi	22
Şekil 5. Veno-venöz MUF Sistemi	23
Şekil 6. Kliniğimizde kullandığımız MUF sistemi	24

GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Grafik 1. IL-1b'nin seyri.....	37
Grafik 2. IL-6'nın seyri.....	38
Grafik 3. IL-8'in seyri.....	39
Grafik 4. IL-10'nin seyri.....	40
Grafik 5. TNF- α 'nın seyri	41
Grafik 6. Hasta bazında MUF sonrası TNF- α 'nın MUF öncesine (T3) göre seyri	42
Grafik 7. Hasta bazında MUF sonrası IL-10'un MUF öncesine (T3) göre seyri	43
Grafik 8. Hasta bazında MUF sonrası IL-8'in MUF öncesine (T3) göre seyri	43
Grafik 9. Hasta bazında MUF sonrası IL-6'nın MUF öncesine (T3) göre seyri	44
Grafik 10. Hasta bazında MUF sonrası IL-1b'nin MUF öncesine (T3) göre seyri	45
Grafik 11. IL-6 düzeyi ve ekstübasyon saati.....	46
Grafik 12. IL-8 düzeyi ve ekstübasyon saati.....	46
Grafik 13. IL-6 düzeyi ve inotropik destek ihtiyacı (T3).....	47
Grafik 14. IL-6 düzeyi ve inotropik destek ihtiyacı (T6).....	48
Grafik 15. Çalışmaya katılan tüm hastaların IL-10 düzeyleri.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalbe yapılan ilk girişimler 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. 1938 yılında Robert Gross tarafından ilk defa patent duktus arteriozus (PDA) kapatılması operasyonu gerçekleştirilmiş ve konjenital kalp ameliyatlarına atılan ilk adım olarak tarihe geçmiştir. 1953 yılında Gibbon tarafından ilk defa ektrakorporeal dolaşım tekniği ile atriyal septal defect (ASD) onarım ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Ektrakorporeal dolaşım tekniğinin kullanıma girmesiyle de modern kalp cerrahisi dönemi başlamıştır.¹

Kardiyopulmoner baypas (KPB), konjenital ve edinilmiş kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi yanında kalp ve solunum fonksiyonlarının geçici olarak desteklenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde KPB'a bağlı mortalite oranı %0,5'in altına inmiştir.²

Kardiyopulmoner baypas'ta, kanın epitelize olmayan yabancı yüzeyler ile teması sonucunda vücudun savunma hücreleri ve proteinleri aktive olur. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SİRS) denilen bu durum KPB'ın istenmeyen etkilerinden sorumlu mekanizmalardandır.² Yüzey teması sonrasında kompleman sistemi aktive olur. İnflamatuvar mediyatörler dolaşıma katılır. Bu mediyatörler damar endotel geçirgenliğini, kalp fonksiyonlarını, intestinal sıvı miktarını, kanama-pıhtılaşma sistemini ve organ fonksiyonlarını etkiler.³ KPB'a bağlı olarak toplam vücut sıvı miktarında da artma görülür. Bu fazla sıvı intravasküler alandan doku aralarına sızarak organ ve dokuların normal fonksiyonlarını yerine getirmesini engeller.⁴ Toplam vücut sıvısının artması perioperatif dönemde mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etki eder.⁵ Bu etkilerin engellenmesi veya azaltılması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüze kadar KPB üzerinde yapılan modifikasyonlar morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik olmuştur. Modifiye ultrafiltrasyon (MUF) da bu modifikasyonlardan biridir. MUF, KPB kaynaklı vücuttaki fazla sıvının azaltılması amacıyla geliştirilen bir filtreleme sistemidir.⁶ Modifiye ultrafiltrasyonun (MUF) inflamatuvar sitokinlerin dolaşımdan

uzaklaştırılmasına yardımcı olduğu, bazı mediatörleri filtre ederek etkilerini azalttığı gösterilmiştir.⁷

Ultrafiltrasyon, ilk kez 1970'li yıllarda Magilligan ve arkadaşları tarafından böbrek yetmezliği olan ve diüretik tedavisine cevap vermeyen kalp yetmezlikli yetişkin hastalarda kullanılmıştır.⁸

Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda ultrafiltrasyonun toplam vücut sıvısını azaltarak hemokonsantrasyon sağlamasının yanında sistolik arteriyel basıncı yükselttiği, kan kaybını ve kan ürünü kullanımını azalttığı gösterilmiştir.⁷ Pediatrik kalp cerrahisinde de kullanılmaya başlanmış, fakat zaman içerisinde tek başına kullanımının beklenen faydayı sağlamadığı görülmüştür. Geleneksel ultrafiltrasyon (CUF) tekniği adı verilen bu teknik 1991 yılında Naik, Knight ve Elliot tarafından, filtrenin yeri ve filtrasyon zamanı değiştirilerek (geleneksel tekniğin aksine KPB sırasında değil baypas çıkışındaki 10-15 dk'lık dönemde) daha fazla sıvı ve inflamatuvar mediyatörün kandan uzaklaştırılmasını sağlayan MUF tekniğine dönüştürülmüştür. Bu teknik sayesinde geleneksel tekniğe göre daha fazla sıvının ultrafiltre edilerek vücuttan uzaklaştırıldığı, daha fazla hemokonsantrasyon sağlandığı ve istenilen hematokrit değerine daha kolay ulaşılabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Dolayısıyla KPB'a bağlı gelişen bazı istenmeyen etkileri azalttığı saptanmıştır.⁹

Kardiyopulmoner baypas sonrasında en çok etkilenen organların başında akciğerler gelmektedir. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu akciğerlerde damarsal geçirgenliği artırır ve doku aralarına sıvı kaçıışı belirginleşir. Sızan sıvı miktarındaki artış, kompliansta düşme, vasküler yatakta spazm ve iskemi reperfüzyon hasarına bağlı pulmoner vasküler ve hava yolu direncinde artmaya neden olur. Sonuçta hasta uzun süre ventilatöre bağlı kalmakta, yoğun bakım süresi uzamakta ve mortalite ve morbiditede artış meydana gelmektedir.¹⁰ Modifiye ultrafiltrasyon ile vücutta biriken sıvı uzaklaştırılarak akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlanır. Bando ve arkadaşlarının¹¹ yaptığı çalışmada MUF yapılan hastalarda postoperatif erken dönemde parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) değerlerinin arttığı, ventilatöre bağlı kalma süresinin, kan ihtiyacının ve drenaj miktarlarının azaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada MUF yapılan hastalarda pulmoner hipertansif kriz gelişiminin azaldığı,

akciğer kompliyansının belirgin arttığı, hava yolu basıncının düştüğü, postoperatif plevral ve perikardiyal efüzyon gelişiminde azalma olduğu, karbondioksit atılımı artarken akciğerlerden daha efektif gaz değişimi olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerinin toplam vücut sıvısını azaltarak hemokonsantrasyon sağlamasının ve inflamatuvar sitokinleri filtre etmesinin yanı sıra KPB'dan çıkıldıktan hemen sonra vücudun en fazla oksijene ⁷ ihtiyacı olduğu dönemde akciğer ve dokulara yüksek oksijen taşıyan kanın venöz kanül üzerinden verilerek sağlandığı vurgulanmıştır.¹¹

Baypas süresi uzadıkça damar dışına kaçan sıvı artışı nedeniyle kalpte de ödem gelişir. Buna bağlı olarak kalbin geometrisi bozulurken miyofibrillerin kasılabilirliği de azalabilir. Yeterli kardiyak debi sağlanması amacıyla yüksek inotrop desteğine ihtiyaç duyulabilir. Bunlara bağlı olarak kardiyak nedenli mortalite ve morbidite artarken hastanın operasyondan göreceği fayda da anlamlı olarak azalır.² Modifiye ultrafiltrasyon sayesinde kalpte oluşan ödem azaltılır. Kalp fonksiyonlarında belirgin iyileşme sağlanır.¹² 1993 yılında Elliot ve arkadaşları, 1998 yılında Rivera ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda MUF yapılan hastalarda kalp boyutlarında küçülme, sistemik vasküler dirençte artış olmadan sistolik kan basıncında yükselme, kalp hızında düşme, dolayısıyla kardiyak indekste artma ve inotropik destek gereksiniminde azalma olduğunu gösterdiler.¹²

Modifiye ultrafiltrasyon ile vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılmasının yanı sıra filtre porlarından geçebilen bazı inflamatuvar mediyatörlerin filtre edildiği, bu sayede sistemik inflamatuvar cevabın azaldığı dolayısıyla da uç organ hasarı ve KPB'a bağlı istenmeyen etkilerin azaltıldığı bilinmektedir. Journois ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, plazma tümör nekroz faktör-alfa (TNF α), interlökin-10 (IL-10), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), C3a ve miyeloperaksidaz düzeylerinin MUF yapılan hastalarda, yapılmayan veya CUF yapılan hastalara göre düşük olduğunu göstermiştir.¹³ Guan ve arkadaşları in vitro yaptıkları bir çalışmada ultrafiltrasyonun bir kısım inflamatuvar ajanın kandaki miktarını azalttığını göstermiştir.¹⁴ Wang ve arkadaşları transfüzyon ihtiyacındaki azalmanın IL-8 ve endotelin-1 (ET-1) seviyelerinin düşürülmesi ile ilişkisini açıklamıştır.¹⁵ Bu çalışmaların aksine Pearl ve arkadaşları, plazma tromboksan B2 (TxB2), lökotrien B4 (LTB4) ve ET-1

seviyelerinde MUF yapılan grup ile kontrol grubu arasında fark olmadığını gösterdiler.¹⁶

Santral sinir sistemi de artan sıvı yükünden etkilenir. Kan-beyin bariyerine rağmen kafa içinde sinir hücreleri arasına sızan sıvı kitle etkisi yaratarak beyinde iskemik hasara ve basıya bağlı hücre ölümlerine neden olabilir. Nörolojik komplikasyon ve santral sinir sistemi kaynaklı morbidite ve mortalite artar.³

Karın içi organlarda artan doku sıvısı karaciğer fonksiyon bozuklukları ve buna bağlı kanama- pıhtılaşma sistemi problemlerine, ileus, mezenter iskemisi, dalak iskemisi, stres ülseri gelişimine zemin hazırlayarak gastrointestinal kanamalara neden olabilir.³

MUF kullanımı ile karaciğer fonksiyonları korunabilir. Yapılan bir çalışmada hiperbilirubinemi insidansını azalttığı saptanmıştır.¹⁷ Bazı çalışmalarda da MUF'un drenaj, hepatik koma, hepatorenal sendrom gelişimini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.¹⁸

Modifiye ultrafiltrasyon ile sağlanan hemokonsantrasyonun kanama - pıhtılaşma sistemi üzerine olumlu etkileri vardır. Chew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MUF yapılan hastalarda CUF ve kontrol grubuna göre kan ve kan ürününü kullanımı ve drenaj miktarı azalırken, postoperatif kan oksijen değerlerinin ve miyokard kasılmasının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada pediatrik hastalarda modifiye ultrafiltrasyonun kanama pıhtılaşma faktörleri üzerine de etki ettiği belirtilmiştir. Bu etki sayesinde fibrinojen, faktör VII (FVII) seviyeleri yükselirken trombosit, faktör IX (FIX) ve faktör X (FX) seviyesinde değişme olmadığı gösterilmiştir. Sonuçta drenaj miktarı MUF yapılan hastalarda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.¹⁹

Modifiye ultrafiltrasyon ile hastaların hematokrit (Hct) değerlerinin pompaya girilmeden hemen önceki değerlere yükseltilmesi amaçlanır. Bu sayede kanın hemokonsantrasyonu sağlanır ve total plazma protein ve albümin düzeylerinde de artış sağlanmış olur. Çocukların yeteri kadar gelişmemiş böbrek fonksiyonları

korunabilir. Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelme yapmasa bile böbrek fonksiyonlarının bozulmasını engellediği gösterilmiştir.⁷

Bu prospektif klinik çalışmada amaç, pediatrik kalp cerrahisi uyguladığımız, siyanotik/asiyanotik pediatrik vakalarda, MUF ncesi ve sonrası kandaki sitokin (IL-1b,IL-6,IL-8,IL-10,TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması ve postoperatif dönemdeki etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Pediyatrik kalp cerrahisi tarihinde, 1938 yılında Robert Gross tarafından ilk defa PDA kapatılması operasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu vaka konjenital kalp ameliyatlarına atılan ilk adım olarak tarihe geçmiştir.¹ Alfred Blalock ilk Blalock-Taussig şantını 1944’de başarı ile gerçekleştirdi.²⁰ Clarence Dennis (Jhon Gibbon değilmiydi bu) 1951 yılında 6 yaşındaki atriyal septal defekt (ASD) ve konjestif kalp yetersizlikli (KKY) bir kız çocuğunu kendi geliştirdiği kalp-akciğer makinesi düzeneğini kullanarak opere etti.²¹ Günümüzde ise, doğumsal kalp anomalilerine yönelik palyatif ve tam düzeltme ameliyatları, giderek artan yaygınlık ve başarı ile uygulanmaktadır. Görülme sıklığı: Konjenital kalp hastalığı sıklığı %0,6’dır. Bu hastaların her 1000 tanesinin 75’ini doğumda var olan ufak ventriküler septal defektler (VSD) ve diğer önemsiz lezyonlar oluşturur.²¹ Ventriküler septal defekt, ASD, PDA, pulmoner stenoz (PS) ve aort koarktasyonu (AK) tüm konjenital defektlerin %60’ını oluşturur. Kardiyovasküler anomalilerin görülme sıklıkları için şu oranları yaklaşık olarak verebiliriz (Tablo 1);

Tablo 1. Kardiyovasküler Anomalilerin Görülme Sıklığı

1. Ventriküler Septal Defekt (VSD)	% 30,5
2. Atrial Septal Defekt (ASD)	% 9,8
3. Patent Duktus Arteriosus (PDA)	% 9,7
4. Pulmoner Stenoz (PS)	% 6,9
5. Aorta Koarktasyonu	% 6,8
6. Konjenital Aort Stenozu	% 6,1
7. Fallot Tetralojisi (TOF)	% 5,8
8. Büyük Damarların Transpozisyonu (TGA)	% 4,2
9. Trunkus Arteriosus	% 2,2
10. Triküspit Atrezisi	% 1,3
11. Diğerleri	% 16,7

Etiyolojide rol oynayan faktörler: Konjenital kalp anomalilerinin %90’ının nedeni bilinmemektedir. Geriye kalan %10’luk grupta ise anomalilerin sebebi hamileliğin ilk 12 haftasında annenin alkol kullanması, ateşli ve döküntülü bir

hastalık geçirmesi (maternal rubella, viral hastalıklar), akne tedavisinde kullanılan retinoik asit içerikli vitaminler ya da epilepsi ilaçları alması, maternal diyabet, radyasyon ve hipoksidir. Bununla beraber, konjenital kalp hastalıklarının çoğu genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucudur.³

Doğumsal kalp bozuklukları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırılmaktadır ²⁴. Asiyanotik doğumsal kalp lezyonları sistemik arteriyel doygunluğunun normal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar volüm yüküne sebep olan sol-sağ şanlı lezyonlar (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus) ve sağda veya solda basınç yüküne neden olan obstrüktif lezyonlar (aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz)'dur. Siyanozlu doğumsal kalp hastalıklarında sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ- sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu siyanozdur. Bu hastalıklarda pulmoner kan akımı azalmış (fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventriküler septal defekt ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu) veya artmış (büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomali) olabilir (Tablo 2).^{25,26}

Tablo 2. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları	Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları
Sol-Sağ Şanlı Ventriküler septal defekt Atriyal septal defekt Patent duktus arteriyozus	Pulmoner Kan Akımı Azalmış Fallot tetralojisi Pulmoner atrezi Triküspid atrezisi Pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu
Obstrüktif Lezyonlar Aort stenozu Aort koarktasyonu Pulmoner stenoz	Pulmoner Kan Akımı Artmış Büyük arter transpozisyonu Trunkus arteriyozus Tek ventrikül Total pulmoner venöz dönüş anomali

Konjenital kalp hastalıklarını cerrahi ile ilgili olarak pratikte 5 ana grupta incelemek mümkündür (Tablo 3).

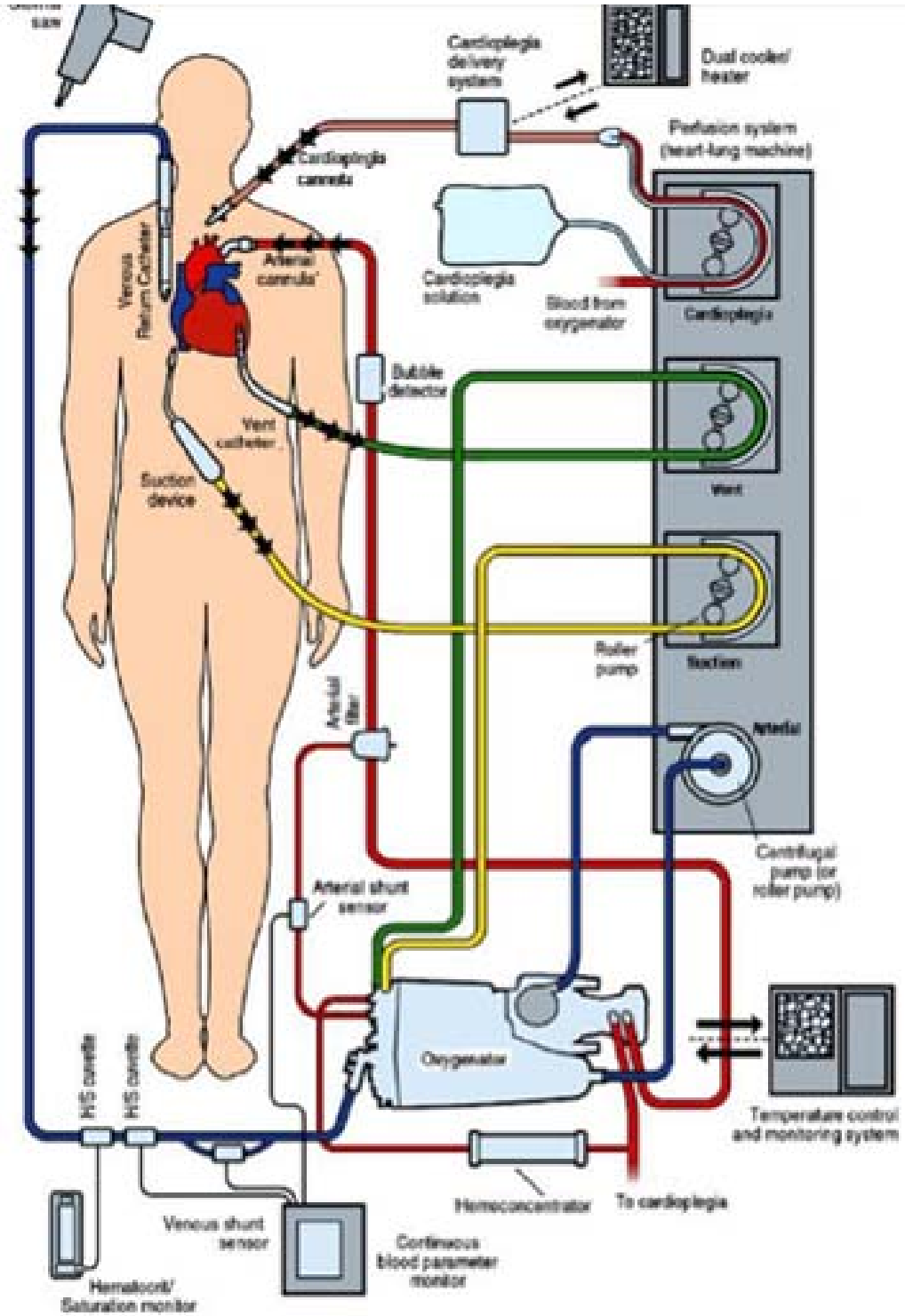
Tablo 3. Konjenital Kalp Hastalıklarının Cerrahi Sınıflaması

1	Obstrüktif lezyonlar (Basınç Artışı)	PS-MS-AS-AK-IAA
2	Sol-Sağ şantlar (Asiyanotik grup) (Volüm Artışı)	PDA-ASD-VSD-AVKD
3	Sağ-Sol şantlar (Siyanotik grup) (Volüm Artışı)	TOF-PA ile VSD-Triküspit Atrezisi-Ebstein Anomalisi
4	Komplex malformasyonlar (Basınç + Volüm Artışı)	ÇÇSV-Tek Ventrikül-TGA-TAPVD-Trunkus Arteriozus-Hipoplastik sol kalp
5	Diğer nadir lezyonlar	

MS: mitral stenoz, AS: aort stenozu, AK: aort koarktasyonu, IAA: interrupted aortik ark, AVKD: atrio-ventriküler kanal defekti, PA: pulmoner atrezi, ÇÇSV: çift çıkımlı sağ ventrikül

2.2. KARDİYOPULMONER BAYPAS (EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM)

Kalbin pompa işlevinin ve kan-gaz arasındaki değişimin vücut dışında geçici bir süre ile kalp-akciğer makinesi denilen bir sistemle gerçekleştirilmesi olayına “KPB” ya da “Ekstrakorporeal Dolaşım” denir. İlk suni kalp-akciğer makinesi 1885’ de Frey ve Gruber tarafından yapılmıştır. John Gibbon “kalp-akciğer makinesinin” (Ekstrakorporeal dolaşım) ilk başarılı kullanımını 1953 yılında gerçekleştirmişlerdir.²³ Kardiyopulmoner baypas’ta kullanılan kalp akciğer makinesinde kan, yerçekimi etkisiyle veya vakum sistemi yardımıyla rezervuara drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca hareket eder (bubble veya membran oksijenatör) ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla çıkan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiopulmoner Baypasda Kullanılan Kalp Akciğer Makinesinin Hastaya Bağlanması

2.2.1. Kalp Akciğer Makinesinin Temel Elemanlari

Venöz Kanüller: Venöz kanüller, ekstrakorporal dolaşıma veya pompa oksijenatör sistemine yer çekimine bağlı veya vakum sistemi yardımıyla kanın drenajını sağlarlar. Normal veya “two stage” kullanıldığında kanül, sağ atrium apendajından sağ atriyum içine yerleştirilir. Çift kanül kullanıldığında kanüller superior ve inferior vena kava’ya konulur. Koroner sinüse drene olan persistan sol superior vena cava’nın bulunduğu durumlarda üçüncü venöz kanül sağ atriumdan koroner sinüs yolu ile drenajı sağlar.

Oksijenatörler: Akciğerlerin görevini yapan cihazlardır. Buradaki amaç; kanı geniş bir yüzeyde tutarak daha fazla hava ile temasını sağlayıp, iyi oksijenlenmesini gerçekleştirmektir. Pediyatrik kalp cerrahisinde rutin olarak hollow-fiber veya flat-sheet türü mikroporöz membran oksijenatörler kullanılmaktadır. Günümüzde bubble oksijenatörler ve membran oksijenatörler olmak üzere iki tip oksijenatör kullanılmaktadır.

Tablo 4. Kliniğimizde Hasta Ağırlığına Göre Seçilecek Oksijenatör

Oksijenatör(Dideco)	Vücut ağırlığı(kg)
Kids	0-3
901	3-8
902	8-20
905	≥20

Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger): Isı değiştiriciler KPB sisteminden geçen kanın aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi için kullanılan cihazlardır.

Pompa: Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalar, vena kavalardan gelen ve venöz rezervuarda toplanan kanı belli bir basınçta ve akım hızında oksijenatöre, sonrasında arteriyel sisteme göndererek oksijenlenmiş kanın hastaya geri dönüşünü sağlar. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanın aspire edilerek dolaşıma tekrar verilmesini, sol ventrikülün dekomprese edilmesini, kardiyoplejinin gönderilmesini ve koroner arterlerin perfüze edilmesini sağlar. Pompalar non pulsatil (devamlı) ve pulsatil (kesintili) akımlı olabilmektedir.

Filtreler: Hava ve partikül (kemik, doku, yağ parçacıkları) mikroembolilerini, kan elemanlarına zarar vermeden (ve akıma yüksek direnç yaratmadan) yakalamak için kullanılmaktadır. Arteriyel hatta bağlanır.

Arteriyel Kanül: Arteriyel kanül genellikle asendan aortaya, sağ brakiosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilir. Pediatrik arteriyel kanülasyonda internal eksternal çap oranı yüksek olan kanül tercih edilmelidir.

Tubing Set: Kalp- akciğer makinesiyle masa arasında bağlantıyı kuran hatlardır (Tablo 5).²⁷

Tablo 5. Arteriyel ve Venöz Hat Büyüklüğü

Vücut ağırlığı (kg)	Arteriyel hat (inç)	Venöz hat (inç)
0-3	18 veya 3/16	3/16
4-7	3/16	3/16
8-12	3/16	1/4
13-17	1/4	1/4
27-35	1/4	3/8
>35	3/8	3/8

2.2.2. Ekstrakorporeal Dolaşıma Bağlı Komplikasyonlar

Kan ve kan ürünlerinin yabancı bir yüzeyle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, sisteme giren hava ve partiküller KPB' in istenmeyen etkilerinin oluşmasının temel nedenleridir.²

Kanülasyon yapılmadan önce pıhtılaşmayı önlemek amaçlı yapılan heparine bağlı olarak aktive pıhtılaşma zamanının (ACT) yüksek olması dırımunda intraoperatif organ içi kanamalar, yetersiz nötralizasyonunda (protamin sülfatla) ise postoperatif kanamalar görülebilir.³ Kardiyopulmoner baypas sırasında hemodilüsyon nedeniyle trombosit miktarı yaklaşık %50 oranında azalır. Aynı zamanda yabancı yüzeyle temas ve hipotermi nedeniyle trombositlerde fonksiyon bozukluğu görülür. Kardiyopulmoner baypasa girildiğinde, endotel ile kaplı olmayan yabancı bir yüzeyle temas sonucu kanın şekilli elemanlarında ve kan proteinlerinde hasar kaçınılmazdır. Oksijenatör, filtreler, roller pompa ve aspirasyon da hasara katkıda bulunur. Eritrosit membranında parçalanma sonucu oluşan hemoliz nedeni ile hemoglobin (Hgb) açığa çıkar ve hücre içi potasyum miktarı artar.² Kardiyopulmoner baypas'ın neden olduğu olumsuz tablonun, immünolojik

gelişmelerini henüz tamamlamamış olan pediatrik gruptaki hastalarda kalıcı morbidite ve mortalite riski yaratabileceği bilinmektedir. “Postperfüzyon sendromu,” “kapiller kaçak sendromu”, pompa zehirlenmesi”, veya “sistemik inflamatuvar cevap sendromu-SİRS” olarak da adlandırılan bu tablonun temel nedeni KPB sisteminde yeralan parçaların ve yabancı (nonendotelize) yüzeylerin vücutta yarattığı yaygın inflamatuvar reaksiyondur.¹ Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın yabancı yüzeyle teması, protamin sonrası protamin-heparin kompleksi oluşumuna ve iskemik miyokardın reperfüzyonu sonrası kompleman sistemi aktivasyonuna neden olur. Kardiyopulmoner baypas’ın başlattığı inflamatuvar yanıt sonucu hücre nekrozu ve kapiller geçirgenlikte artış meydana gelir. Bu durumun klinik yansıması, intersitisyel sıvı artışı nedeniyle kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, beyin ve pankreas gibi organlardaki fonksiyon bozukluğudur. Aktive olan kompleman sistemi (C3a) trombositleri aktive ederek agregasyona, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin deşarjına neden olarak vasküler permeabilitenin artmasına, lökositlerin aktive olup lizozomal enzimler ve serbest O₂ radikalleri salgılamasına neden olur. Koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu trombüs oluşumu ve kanamalara neden olabilir. Nötrofiller kapiller dolaşımı tıkayarak iskemik dokuların reperfüzyonuna engel olabilir (Şekil 2).²

Yapılan cerrahi işlemler, kross klemp sırasında oluşan miyokard iskemisi, reperfüzyon hasarı, inflamatuvar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu KPB sonrası kardiyak fonksiyonlarda görülen bozulmanın nedenleri arasında sayılabilir. Hücre ölümü olmadan miyokard depresyonu ve sersemleşmiş miyokard olarak tanımlanan “Stunning” KPB sonrası ortaya çıkan düşük kalp debisi sendromunun (DKDS) önemli nedenlerinden biridir. Kardiyoplejik arrest sırasında oksijensiz miyokard metabolizması devreye girmekte ve glikoliz nedeni ile asidozla sonuçlanan laktat üretimi oluşmaktadır.²⁸ Kardiyopulmoner baypas sırasında oluşan inflamatuvar yanıt ve nötrofil aktivasyonu miyokard ödemi artırır. Bu artışın önemli sebepleri plazma kolloid basıncındaki azalma, yüksek koroner perfüzyon basıncı, ventriküllerin distansiyonu ve ventriküler fibrilasyondur. Kross klemp süresince kaçınılmaz olarak miyokardiyal stunning meydana gelir.³

Kardiyopulmoner baypas sırasında prime solüsyonu nedeniyle hemodilüsyon oluşmakta ve plazma onkotik basıncı düşmektedir. Bu durum akciğerlerde interstisyel aralıkta sıvı birikimine neden olur. Pompaya albumin eklenerek onkotik basınç düşüşü azaltılabilir. Pompa sırasında sol kalbin iyi vent edilememesi durumunda pulmoner venöz basınç artarak akciğer ödemine neden olur. Postoperatif dönemde akciğerlerde atelektazi gelişmesi sık karşılaşılan durumlardan biridir. Kardiyopulmoner baypas sırasında akciğerler genellikle söndürülmekte ya da sabit veya aralıklı şişirilmektedir. Bu durum atelektazi gelişimine katkıda bulunmaktadır.³ KPB tip2 alveol hücrelerinin sayısını ve surfaktan yapımını azaltmaktadır. Azalan surfaktan postoperatif atelektazi gelişiminde rol oynar.²⁸ Açık kalp cerrahisi sonrasında karşılaşılan en ciddi komplikasyonlardan biri akut böbrek yetmezliğidir.² Yaş, preoperatif böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü KPB sonrası böbrek fonksiyonlarında bozulma eğilimini artırmaktadır.²⁸ Kardiyopulmoner baypas sonrası gelişen böbrek yetmezliğinde birçok etkenin rolü vardır. Kardiyopulmoner baypas sırasında düşük perfüzyon basıncı ve pulsatil olmayan akım böbrek kan akımını azaltarak renin salınımını ve anjiyotensin II yapımını arttırır. Kardiyopulmoner baypas sırasında meydana gelen periferik vasküler rezistans artışı nedeniyle böbrek kan akımı %30 azalmaktadır.³ Kardiyopulmoner baypas sırasında hemodilüsyon, yüksek perfüzyon basıncı, pulsatil akım, renal dozda dopamin infüzyonu, lasix ve mannitol uygulanması böbrek fonksiyonlarını korur. Kardiyopulmoner baypas sonrası görülen karın içi organları ilgilendiren komplikasyonlar kanama (hematemez, hematokezya, melen), pankreatit, ülser perforasyonu, mezenterik iskemi, ileus, kolesistit ve karaciğer yetmezliğidir. Kardiyopulmoner baypas sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sıklığı %25-35'tir.²

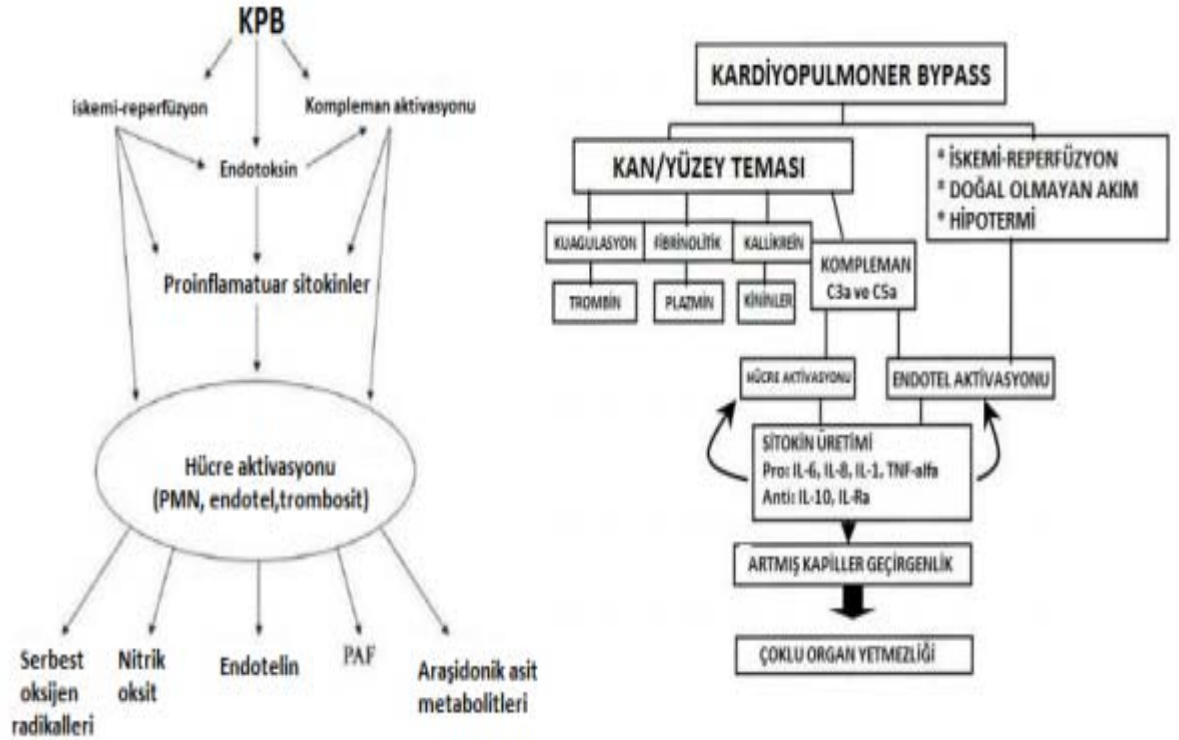
Postoperatif dönemde bu bozulmanın tam nedeni karaciğer hipoperfüzyonu, hemoliz, sistemik inflamatuvar yanıttır. Özellikle kalp yetmezliği, operasyondan önce heparin kullanımı, masif kan transfüzyonu ve böbrek yetmezliği KPB sonrası hiperbilirubinemi sıklığını arttırır.³ Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, protrombin, Faktör V, VII, IX ve X) azalması sonucu kanama görülebilir.²⁸ Tiroid, paratiroid, hipofiz, adrenal bezler ve pankreas KPB 'tan etkilenmektedir. Kardiyopulmoner baypas sırasında heparin, hemodilüsyon, kanın

yabancı yüzeyle teması, nonpulsatil akım, hipotermi ve akciğerlerin söndürülmesi normal nörohormonal cevabı değiştirmektedir. Antidiüretik hormon (ADH) veya vazopressin özellikle KPB'nin başlangıç aşamasında salgılanması artar. Antidiüretik hormon etkisi nedeniyle böbrekten su atılımı azalır. Kardiyopulmoner baypas sırasında yetersiz insülin salınımı, hipotermi nedeniyle glikozun kullanımının azalması, epinefrin ve kortizol gibi hormonların artması sonucu kan glikoz düzeyi artar.³ Hipotermi sırasında insülin cevabı azalırken ısınma sırasında artmaya başlar. Açık kalp cerrahisinde hiperglisemi diyabetik olan ve olmayan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran risk faktörlerinden biridir. Hipergliseminin kalp ve beyin üzerine olumsuz etkileri vardır ve KPB sonrası bu organlara ait komplikasyonlar artar.²⁹ Kan iyonize kalsiyum konsantrasyonu paratiroid hormon tarafından düzenlenmektedir. Düzeyi KPB'nin başlarında hemodilüsyon ile azalmakta, sonra kompensatuvar olarak artmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sırasında kan kalsiyum ve magnezyum düzeyi azalır. Protaminin hipokalsemik etkisi vardır.³

2.2.3. İnflamatuar Akut Faz Yaniti

Enflamasyon hasara neden olan uyarana karşı bağ dokusunun korunma tepkisidir. İnflamatuar yanıt vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite, inflammatuar hücrelerin göçü (akut enflamasyonda nötrofiller) ve vazoaktif aminler, prostanoidler, reaktif oksijen mediatörleri ve sitokinler dahil olmak üzere bu hücrelerden inflammatuar mediatörlerin salınımı ile ilişkili bir süreçtir.³⁰ Enfeksiyon, travma ve hücre hasarının neden olduğu enflamasyon büyük ölçüde sitokinler olarak adlandırılan endojen mediatörler tarafından düzenlenen hemodinamik, metabolik ve immun yanıtı neden olmaktadır.³¹ Sitokinler, hasar gören alanda değişik hücre tipleri tarafından ve sistemik immun hücreler tarafından salgılanan polipeptit veya glikoproteinlerdir. Esas olarak parakrin ve otokrin mekanizmalar aracılığıyla fonksiyon gören sitokinler önceden depolanmamaktadır. Hasardan sonraki hızlı yanıt, hasarlanan veya stimule edilen hücreler tarafından aktif gen transkripsiyonunu ve translasyonunu yansıtmaktadır. Sitokinler, spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu regüle eden intraselüler sinyal yollarını aktive etmektedirler.³² Bu mekanizma ile sitokinler immun hücresel aktiviteyi,

farklılaşmayı, proliferasyonu ve hücrelerin yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesine katkıda bulunmaktadır. Bu mediyatörler ayrıca inflamatuvar yanıtı baskılayan (antiinflamatuvar) ya da aktive eden (proinflamatuvar) farklı sitokinlerin üretimini ve aktivitesini de etkilemektedirler. Tüm bu mekanizmalar sayesinde sitokinler enfeksiyon bölgesinde ve doku hasarı olan bölgede inflamatuvar yanıtı yönlendiren gerekli mediatörlerdir ve yara iyileşmesinin en ideal düzeyde gerçekleşmesini sağlayan önemli araçlardır. Bu sitokinlerin en önemlileri; IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α 'dır. Sitokinler aracılığıyla karaciğerdeki hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezi uyarılır.³¹ Enflamasyonla beraber serum değerlerinde artış gözlenen CRP, alfa-1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplasmin, kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9) pozitif akut faz proteinleri olup, serum seviyeleri azalan albumin, prealbumin ve transferrin de negatif akut faz proteinleridir. Akut faz proteinleri tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlar da "akut faz yanıtı" olarak adlandırılır (Şekil 2).³³



Şekil 2. KPB'ye İnflamatuvar Yanıt

Açık kalp cerrahisi esnasında anestezi, endotoksin salınımı, KPB'nin kendisi, cerrahi travma, iskemi-reperfüzyon hasarı ve hipotermiyi de içeren birçok faktör, kompleman ve lökosit aktivasyonu ile sonuçlanan karmaşık bir hücrel ve humoral inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Komplike olmayan vakalarda veya küçük cerrahi girişimlerde bu olay kendisini sınırlamaktadır. Bununla birlikte major cerrahi, travma, yanık gibi durumlarda da SIRS alevlenmesiyle organ disfonksiyonu görülebilmektedir. Son zamanlarda tanı ve tedavi çabaları inflamatuvar yanıtı azaltmak ve KPB sonrasında görülebilen SIRS ve sepsisi engellemeye yönelmiştir.³⁴

2.3. UTRAFİLTRASYON

İnfant ve çocuklarda birçok majör konjenital kalp anomalisinin rekonstruksiyonunda KPB kullanımı gerekmektedir. Hipotermi ve hemodilüsyon KPB'da kullanılan 2 temel stratejidir. Hipotermi doku metabolizmasını yavaşlatmak için kullanılır. Bununla birlikte vazokonstruksiyona, mikrosirkülasyonu sistemde kanın şekilli elemanlarında seyrelmeye ve doku perfüzyonunda bozulmalara neden olur. Hipoterminin bu istenmeyen etkilerine karşı, doku perfüzyonunu artırmak ve kanın şekilli elemanlarının korunması amacıyla hemodilüsyon yapılır. Çocuklarda KPB kullanımı sonrası 3 gün, kapiller geçirgenlik ve toplam vücut sıvı miktarında artış görülür.⁴ Kardiyopulmoner baypas hatlarındaki orantısız fazla prime volümü hesaba katılırsa az miktarda kan volümüne sahip küçük çocuklardaki hemodilüsyon oldukça ciddidir.^{5,35}

2.3.1. Küçük Çocuklarda Sivi Hemostazi

Düşük ağırlıklı (≤ 10 kg) ve küçük çocuklarda yetişkin döneminden farklı olarak interstisyel sıvı daha fazladır (toplam vücut sıvısının %55'i, yetişkinde %35).¹⁷ Bu çocuklarda böbrek fonksiyonları tam olarak gelişmemiştir. Glomerüler filtrasyon hızı düşük, bikarbonat geri Emilimi yetersiz ve idrar konsantrasyon edebilme yeteneği oldukça azdır.³⁶ Dolayısıyla artan asit ve sıvı yükünü uzaklaştırma yeteneği düşüktür. Kardiyopulmoner baypas süresince küçük çocukların interstisyel sıvı

miktarı hemodilüsyona, düşük akım hızına, hipotermiye ve pulsatil olmayan akıma bağlı olarak giderek artar. Kardiyopomoner baypas sistemindeki epitelize olmayan yüzeylere bağlı olarak sistemik inflamatuvar cevabın aktivasyonu doku arasına sıvı toplanmasını alevlendirir. Kardiyopleji solüsyonunun yarattığı fazla sıvı alımı, perioperative dönemde prostoglandin E1 kullanımı, kaval tıkanıklık, venöz kanüllerin uygun yerleştirilmemesine bağlı yetersiz venöz drenaj ve sol atriyumun ani genişlemesi ödemi daha da kötüleştirir. Yenidoğan ve küçük çocuklarda KPB sonrasında artan interstisyel sıvı, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna dolayısıyla mortalite ve morbiditede artmaya neden olur. İnterstisyel ödeme neden olan olaylar akciğer kompliyansını da azaltır. Akciğerde gaz değişimi bozularak uzamış ventilasyona ve sayısız probleme neden olur. Miyokardiyal ödem kontraktilitede azalmaya, ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya ve diyastolik şişmeye neden olarak düşük kardiyak debiye sebep olabilir. Öyle ki kalp kasındaki ödem, operasyon sonunda sternumun kapatılmasını bile zorlaştırabilir.⁷ Bağırsak sıvısındaki artışına beyin ödemi, karında asit, uzamış ileus ve renal fonksiyon bozukluğu eşlik eder. Kardiyopulmoner baypas sonrasında veya yoğun bakımda, dokulardaki sıvı artışına yönelik yapılan diüretiklerin bağırsak ödemeine yeterli etkisi olmadığı için tedavide sınırlı değeri vardır. Bu amaçla diüretiğe cevap vermeyen kalp yetmezliğindeki hastalarda operasyon öncesinde, doku ve organlarda ödemi azaltmak ve organ fonksiyonlarının korumasını sağlamak amacıyla uygulanan tekniklerden biri olan ultrafiltrasyon kullanılır.³⁷

2.3.2. Ultrafiltrasyon Tekniği

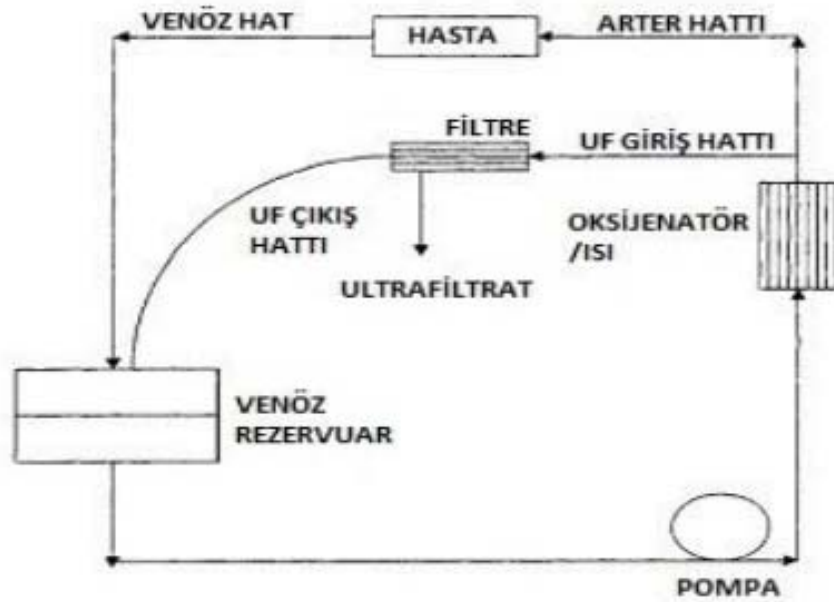
Ultrafiltrasyon ve hemofiltrasyon, hidrostatik basınç gradienti ile membran por genişliğinden daha küçük boyutlu moleküllerin ve suyun kandan uzaklaştırılmasında kullanılan bir tekniktir. Ultrafiltrasyonda filtre edilen sıvının yerine hiç sıvı transfüzyonu yapılmaz. Ultrafiltrat, volüm açığını kapatmak için hastaya geri verilirse bu hemofiltrasyon olarak adlandırılır. Bu teknik 1980'lerin ortalarında Magilligan ve 1976'da Romagnoli tarafından yetişkin hastalarda renal hasar gelişimi ve sonrası tedavide kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir.⁸ Konsept olarak ultrafiltrasyon, baypas sonlandırılmadan önce, baypas döngüsündeki sıvı

hemokonsantrasyonun sağlanması için faydalı olmaktadır. Geleneksel ultrafiltrasyon adı verilen bu teknik, ekstrakorporeal pompa volümünü (hasta kanı ve pompa prime sıvısının birleşimi), aşırı hemodilüsyona neden olan fazla sıvıyı sistemden uzaklaştırmak amacıyla filtreden geçirilmesini sağlar. Geleneksel ultrafiltrasyon pediatrik KPB’da kullanılmaya başlanmış ve tek başına etkisiz olduğu saptanmıştır. Çünkü minimal prime hacmi kullanılmasına bağlı venöz rezervuardaki volüm azlığı dolayısıyla uzaklaştırılabilecek sıvı miktarı sınırlanmıştır.

2.3.3. Geleneksel Ultrafiltrasyon (CUF)

Bu sistem hasta baypas esnasında ısınma aşamasında iken yapılır ve prime /hasta kanı bileşiminin hemokonsantrasyonu sağlanarak hematokrit değerinin yükseltilmesini sağlar. Metabolik ihtiyacın en fazla olduğu bu anda yüksek hematokritli kan dokulara gönderilerek doku oksijenasyonu artar. Geleneksel ultrafiltrasyon döngüsünde filtre girişi oksijenatörün distaline, çıkışı venöz veya kardiyotomi rezervuarına bağlanır (Şekil 3). Geleneksel ultrafiltrasyon süresince, kan arteriyel filtre girişinden alınarak ultrafiltrasyon filtresine yönlendirilir. Filtreden venöz rezervuara gelen kan oksijenatöre pompalanarak hastaya verilir. Bu sistemde filtrasyon basıncı için gereken itici gücün arteriyel pompa ile sağlanması önemli bir avantajdır. En önemli dezavantajı ise perfüzyon basıncının hemofiltrasyon akımına bağlı olmasıdır. Hemofiltrasyon akımı yüksek olduğunda hastaya verilen kan akımı, kompanse edilmedikçe azalacaktır. Bu da düşük perfüzyon basıncına neden olur. Hemofiltrenin girişi venöz dönüşe bağlanırsa yürütücü gücün sağlanması amacıyla başka bir pompaya ihtiyaç duyulur. Hemofiltrenin giriş ucu gaz değiştiricinin kardiyopleji çıkışına bağlanabilir. Pediatrik hastalardaki gibi sınırlı prime volüm kullanılırsa, kardiyak output’un %25’i kadar olması istenen venöz rezervuardaki sıvı seviyesi giderek azalır.^{7,19} Isınma aşamasında agresif ultrafiltrasyon için rezervuardaki volümün artırılması gerekir. Bu amaçla rezervuara ek sıvı takviyesi yapılır. Bu sıvı takviyesi ile ultrafiltrasyondan istenen etki de azaltılmış olur.⁸ Bir diğer dezavantajı ise, baypasdan çıkıldıktan, arteriyel ve venöz kanüller klemplenip çekildikten ve ultrafiltrasyon sistemi KPB sisteminden ayrıldıktan sonra yani baypas sonrasında daha fazla ultrafiltrasyon yapılarak elde edilecek fayda da sonlandırılmış

olur. Eğer ultrafiltrasyon durdurulmadan önce pompa akımı yüksek ise arteriyel hattaki kan akımı hızla artacağından kalpte akut dilatasyon tehlikesi oluşur. Çocuk hastaların birçoğunda CUF'un tek başına faydalı olduğu ispatlanamamıştır. Çünkü yüksek hematokrit değerleri, kan ürünü takviyesi yapılmadan sağlanamamıştır. Toplam vücut sıvı içeriğindeki azalma yeterli seviyeye ulaşamamıştır. Geleneksel ultrafiltrasyon ile infant ve düşük ağırlıklı çocuklarda sınırlı prime volümü kullanımı dolayısıyla tek başına yeterli ultrafiltrasyon sağlanamayacağının anlaşılmasından sonra bu tekniğin geliştirilmesine yönelik çabalar sonucunda MUF tekniği 1991 yılında Naik, Knight ve Elliot tarafından bulunmuştur.²¹



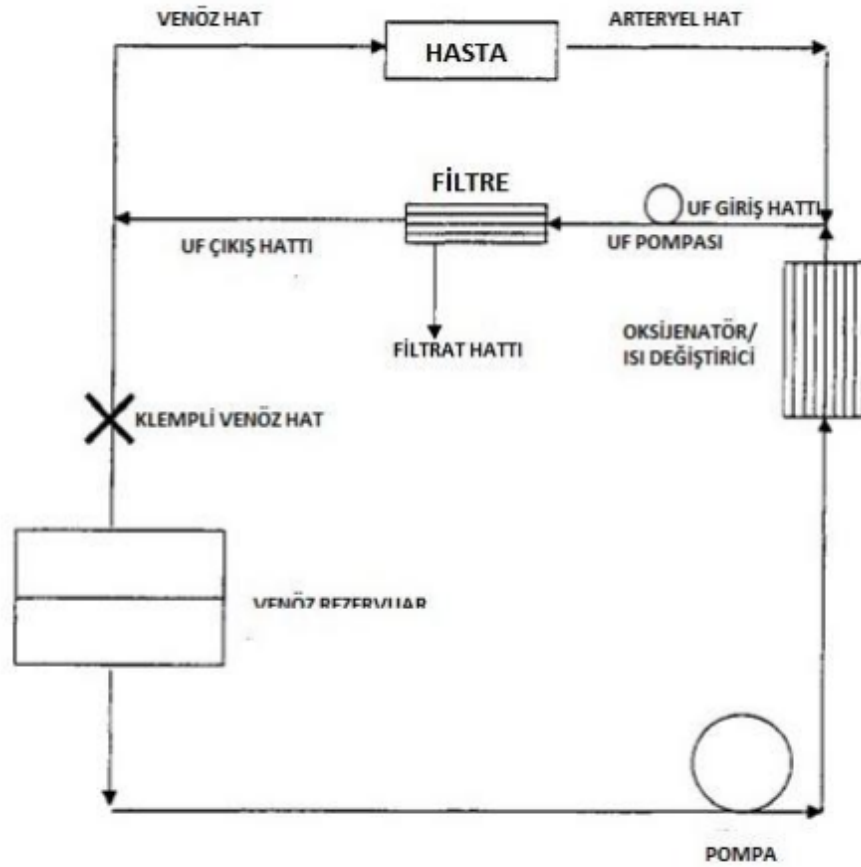
Şekil 3. Geleneksel Ultrafiltrasyon ve KPB Sistemine Bağlanması

2.3.4. Modifiye Ultrafiltrasyon (MUF)

Bu teknikte ultrafiltrasyon zamanı ve ultrafiltrasyon filtresinin yeri değiştirilmiştir.³⁶ Ultrafiltrasyon KPB'ın sonlandırmasından sonraki 10-15 dakikalık bölüme taşınmış, giriş hattı arteriyel kanüle en yakın yere ve çıkış hattı sağ atriuma yakın yere alınmıştır (Şekil 4).

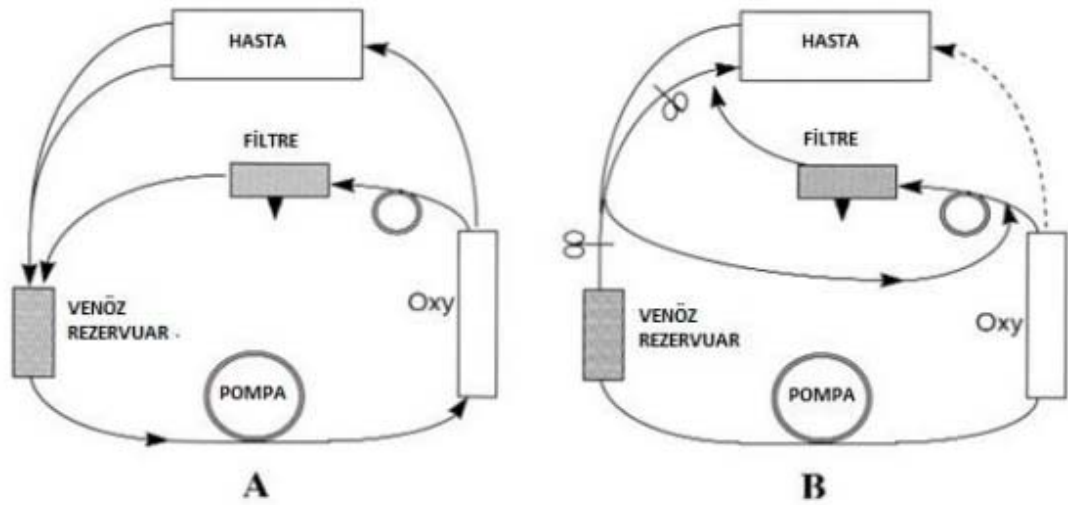
Ultrafiltrasyon filtresi, KPB döngüsü üzerindeki gaz değiştiriciyi dışarıda bırakacak şekilde konumlanmıştır. İtici güç için giriş hattı üzerine yerleştirilmiş roller pompaya ihtiyaç vardır. Baypas süresince ultrafiltrasyon giriş hattı klemplenerek izole olarak tutulur (şekil 4). Hasta baypas'dan ayrıldıktan ve hemodinami stabil hale getirildikten sonra KPB venöz hattı, venöz rezervuar ve ultrafiltrasyon sisteminin çıkış yeri arasından klemplenir. Ultrafiltrasyon filtresinin giriş hattına daha önceden yerleştirilmiş olan klemp kaldırılır. Kan, arteriyel hattan ultrafiltrasyon filtresine oradan da venöz hat ile ısı değiştiricisi üzerinden sağ atrium doğru akar. Böylece hasta kanı hemokonsantre hale getirilir ve ısıtılır. Oksijenize kan sağ atriya ve akciğerlere döner, potansiyel pulmoner hipertansif kriz gelişimi azaltılır. Ultrafiltrasyonda transmembran gradient 100-200mmHg civarında tutulur. Arteriyel pompa 180-220ml/dk hızla kanı filtreye pompalar ve 80-100ml/dk filtrasyon sağlanır. Bu esnada devam eden intravasküler volüm kaybını yerine koymak için venöz rezervuardaki kan arteriyel pompa ile arteriyel hatta doğru istenilen miktarda pompalanır. Arteriyel pompanın akım hızı ultrafiltrasyon akım hızından az ise kan oksijenatörden geçerek aortik yola girmeden filtrasyon sisteminin giriş hattına gider. Modifiye ultrafiltrasyon pompası uygun akım hızında çalıştırılırsa prime kanının hemokonsantrasyonu da yapılmış olur. Kan transfüzyonu sağ atrial ve ortalama arteriyel basınçlara göre yapılır. Venöz rezervuardan kaybedilen volüm yerine, sistemin acil olarak çalıştırılması gerektiğinde pompanın prime'ı yapılmış ve hazır tutulabilmesi için yeni sıvı eklenmesi gerekir. Arteriyel akım hızı MUF pompası akım hızını, ani volüm ihtiyaı gerekmedikçe geçmemelidir. Acil volüm ihtiyaı gerektiği durumlarda rezervuardaki kan verilmeden önce arteriyel hat hava kabarcıkları açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Sistemdeki tüm kan bitene kadar ultrafiltrasyona devam edilir. Ultrafiltreden geçen kan akımının yavaş olması (100ml/dk) hasta tarafından çok iyi tolere edilir. Çünkü bu yavaş akım ile damar içindeki sıvı kompartmanlar arasında aşama aşama yer değiştirir. Yüksek hızlı akımlar (300ml/dk) damar içi kompartmanında hızlı değişikliklere neden olur. Bu durumda venöz rezervuardan fazla miktarda sıvının çok hızlı şekilde hastaya verilmesi gerekir. Böylece vücut kanından ziyade prime sıvısının ultrafiltrasyonu sağlanmış olur. Modifiye ultrafiltrasyon ile su yeterli miktarda azalır ve hematokrit önceden belirlenen düzeye kalıcı olarak yükselir.^{19,36} Prospektif randomize

çalışmalarda MUF, kontrol grubu veya CUF ile karşılaştırıldığında toplam vücut sıvısındaki artışı anlamlı olarak daha fazla azalttığı saptanmıştır.³⁶ Daggets ve arkadaşları yenidoğan domuzlar üzerindeki çalışmasında bu bulguyu doğrulamıştır.²⁰ Modifiye ultrafiltrasyon yapılan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında su toplanmasında azalmanın yanı sıra kalp boyutlarında azalma, daha iyi hemodinami, kan kaybında azalma, kan ve kan ürünü kullanımında azalma sağlandığı tesbit edilmiştir.²³ Dezavantajı ise dekanülasyon işleminin gecikmesidir. Bu işlemde hastanın KPB'dan ayrılması ile protamin uygulanması ve arteriyel dekanülasyon arasında yaklaşık 10-15dk gecikme olur. Bu süre yeterli kanama kontrolünün sağlanması ve hastanın hemodinamisinin düzenli hale getirilmesi için ek müdahaleler yapılması amacıyla kullanılabilir. Ventilasyonun en iyi hale getirilmesi amacıyla endotrakeal tüp için aspirasyonu, hemodinamik fonksiyonların değerlendirilmesi ve operasyon sonrası kalan yapısal defektleri saptamak için transözofageal ekokardiografi (TEE) yapılması bu müdahaleler arasındadır.



Şekil 4. KPB'dan ayrıldıktan sonra modifiye ultrafiltrasyon sistemi

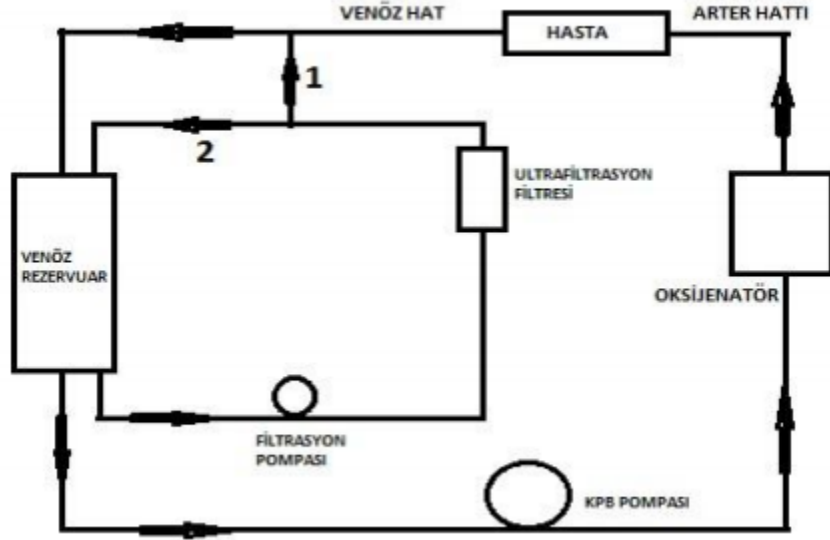
Journois ve arkadaşları tarafından inflamatuvar mediyatörlerin daha fazla filtre edilebilmesi için önceden tanımlanmış MUF sisteminin teknik bir modifikasyonu olan yüksek volümlü sıfır dengeli ultrafiltrasyon (ZBUF) geliştirilmiştir.³⁸ Hennein ve arkadaşları tarafından MUF'a bağlı komplikasyonların (hava embolisi, hemodinaminin stabil tutulamaması. vb) engellenmesi ve daha etkili ultrafiltrasyon yapılabilmesi amacıyla, veno-venöz MUF tekniği geliştirilmiştir. Bu sistemin etkinliği prospektif randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (Şekil 5).³⁹



Şekil 5. Veno-venöz MUF Sistemi (A, CUF; B, veno-venöz MUF. Oxy, oksijenatör)

Tüm bu sistemler, daha fazla hemokonsantrasyon sağlayabilme ve inflamatuvar cevabı en aza indirebilme çabalarının sonucunda geliştirilmiştir. Son yıllarda sadece MUF ve sadece CUF kullanımının yerine MUF ve CUF'un birlikte kullanımı önerilmektedir. Berdat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MUF ve CUF'un birlikte kullanılması durumunda sadece MUF ve sadece CUF yapılanlara göre yoğun bakım kalış sürelerinin kısaldığı, solunumsal destek ihtiyacının azaldığı, hemodinamik belirteçlerin daha iyi hale geldiği, kanama miktarlarında ciddi azalmalar olduğu vurgulanmıştır.⁴⁰ Biz de kliniğimizde MUF ve CUF'u birlikte kullanmamızı sağlayan bir sistem kullanmaktayız. Bu sistemde 1 numaralı hat kapatılarak ısınma aşamasında devamlı CUF yapılabilirken, pompadan çıkıldıktan sonra 2 numaralı hat kapatılarak MUF gerçekleştirilebilmektedir. MUF işlemi

yapılırken ortaya çıkan önemli problemlerden biri olan hipotermi 1 numaralı hat üzerine yerleştirilen mini ısı değıştirici ile rahatlıkla önlenabilmektedir.



Şekil 6. Kliniğimizde kullandığımız MUF sistemi

2.3.5. Hemofiltreler

Ultrafiltrasyon amacıyla kullanılan bir çok hemofiltre mevcuttur. Hemofiltrasyon akımı hastanın vücut yüzey alanı ve hemofiltrasyon sisteminde kullanılan prime volumüne bağlıdır. Hemofiltrasyon döngüsü 28-50ml sıvı ile prime edilir. Kardiyopulmoner baypas döngüsü yenidoğanlarda 350-500ml ile prime edilir. Poliakrilonitril hemofiltreler diğer fiber hemofiltrelere göre daha az kompleman aktivasyonu yapması nedeniyle avantajlıdır.⁴¹ Bu nitril filtrelerin kompleman fragmanlarını ve prekürsörlerini membran yüzeyinden absorbe etme kapasitesi yüksektir.⁴² Böylece kompleman seviyesini düşürürler. Berdat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliakrilonitril filtreler ile IL-10, IL-6, IL-8, C3a filtre edilebilirken, sülfür filtrelerde daha çok TNF- α filtre edildiği gösterilmiştir.⁴⁰

2.3.6. Modifiye Ultrafiltrasyonun Sistemik Etkileri

2.3.6.1. Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Modifiye ultrafiltrasyonun 3yaş altı veya düşük ağırlığa (<10 kg) sahip çocuklarda akciğer fonksiyonlarının korunması üzerinde postoperatif entübasyon süresini kısaltarak ve daha iyi oksijen (O₂)/karbondioksit (CO₂) değişim kapasitesi sağlayarak ciddi olumlu etkisi vardır.⁴³ Modifiye ultrafiltrasyon uygulanan infantlarda baypas sonrası arteriyel CO₂ birikimi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.²⁹ Başka bir çalışmada fallot tetralojisi nedeniyle tam düzeltme yapılan hastalarda, modifiye ultrafiltrasyon sonrasında mekanik ventilasyon süresinde azalma ve erken postoperatif parsiyel oksijen basıncı değerlerinde yükselme olduğu saptanmıştır.¹³ Infantlarda baypas sonrası MUF yapılan hastalarda, pulmoner kompliyans kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur.⁴⁴ Bando ve arkadaşları pulmoner hipertansiyonlu hastalarda MUF yapılanlarda postoperatif oksijenasyonun arttığını göstermişlerdir.¹¹ Bu oksijenasyon artışı MUF ile vücutta biriken sıvının uzaklaştırılmasına bağlı gibi görünmektedir.⁴⁵ Fakat akciğer grafileri karşılaştırıldığında bu sıvı dengesi değişikliğinin etkilerini gösterecek belirgin bir fark tespit edilmemiştir.⁴⁶ Koutlas ve arkadaşları⁴⁷ tek ventrikül fizyolojisi gösteren total kavo-pulmoner şant operasyonu yapılan hastalar üzerinde retrospektif olarak yaptığı çalışmada MUF yapılan hastalarda operasyon sonrası erken ve geç dönemde plevral ve perikardiyal efüzyon gelişiminin azaldığı, hastanede kalış sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir.⁴⁷ Journois ve arkadaşları tarafından C3a ve C5a gibi komplemanların seviyesi ile operasyon sonrası parsiyel oksijen basınçları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar reaksiyonların azaltılması sayesinde pulmoner fonksiyonların operasyon sonrasında daha hızlı düzelmesi bu çalışmada özellikle vurgulanmıştır.²² Başka bir çalışmada, hemofiltrasyon ile vazoaktif ajanların uzaklaştırılması sonrasında pulmoner fonksiyonlardaki iyileşme, domuz endotoksik modeli üzerinde gösterilmiştir.⁴⁸ Bando ve arkadaşları MUF'un pulmoner hipertansif kriz gelişimini azalttığını, akciğer kompliyansını artırırken hava yolu direncinin düşürülmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.^{11,35}

2.3.6.2. Hemodinamik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Modifiye ultrafiltrasyonun çocuklarda hipotermik hemodilüsyonel KPB sonrasında hemodinamik fonksiyonlar üzerine önemli etkileri tespit edilmiştir. Ortalama arteriyel basıncı anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁹ Naik ve arkadaşları MUF yapılan hastalarda kontrol grubuna göre sistolik basınçlarda anlamlı artış saptamış, bunun hemokonsantrasyon sonrasında viskozite ve sistemik vasküler rezistans artışı sonucunda olabileceğini savunmuşlardır.⁷ Arteriyel basınçtaki artış, kalp debisinin artışı ile birlikte kalp hızının ve ilaç kullanımı olmadan pulmoner vasküler direncin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu arteriyel basınç ve kalp indeksi artışı fentanil seviyesindeki değişimden meydana gelir. Filtrasyon esnasında fentanil seviyesi düşmesine bağlı olarak hastanın hissettiği ağrı arteriyel basıncın ve indeksin artmasına sebep olur.⁵⁰ Komai ve arkadaşları pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ET-1 seviyelerinde yükselmeyi göstermiştir.⁵¹ Bando ve arkadaşları pulmoner vasküler direnç üzerine MUF'un etkisini araştırdıkları çalışmalarında MUF yapılan hastalarda kontrol grubuna göre plazma ET-1 seviyelerinde anlamlı azalma saptamışlardır.¹¹ Davies ve arkadaşları MUF yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında, diyastolik kompliansta ve kan basıncında artış göstermişlerdir. İnotropik ilaç kullanımı anlamlı olarak azalmıştır.¹² Modifiye ultrafiltrasyon yapılan hastalarda ekokardiyografik kontrollerde sol ventrikül kalınlığında azalma ve ortalama ejeksiyon basıncında artış olduğu gösterilmiştir. Ultrafiltrasyon süresince kalp kasılmasındaki iyileşmenin myokard ödeminin azalmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu bulgular domuz deneyleri ile yeniden kanıtlanmıştır.²⁰ İnfant ve çocuklarda açık kalp cerrahisi sonrasında MUF kullanımının tüm sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme yaptığı gösterilmiştir.⁵²

2.3.6.3. Hematolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi (Hemokonsantrasyon)

Modifiye ultrafiltrasyon %5-10 oranında hemokonsantrasyon meydana getirir. Koagulasyon faktör konsantrasyonunda sınırlı artış sağlarken trombosit sayısında değişime neden olmaz.⁴⁵ Modifiye ultrafiltrasyon hemofiltreleri, pompa rezervuarındaki kan/sıvı karışımı yerine özellikle hastanın dolaşımındaki kan volümü üzerine CUF'dan daha etkilidir.¹³ Küçük çocuklarda hasta ile KPB döngüsünün

arasında volüm miktarları açısından büyük farklılık olduğu durumlarda MUF'un faydaları daha aşikar şekilde ortaya çıkmaktadır.⁴⁵ Modifiye ultrafiltrasyon interstisyel aralığa kaçan sıvı miktarında ve inflamatuvar mediyatör miktarlarında azalma yapar.⁵³ Modifiye ultrafiltrasyon KPB'a bağlı dilüsyonel koagülopatiyi hafifletir. İnfant ve küçük çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, MUF'un hematokrit, fibrinojen, ve total plazma proteinlerinde artmaya sebep olduğu fakat trombosit sayısını arttırmadığı bulunmuştur.⁵⁴ Başka bir çalışmada, MUF yapılanların hemoglobin/hematokrit oranının anlamlı olarak arttığı, drenaj miktarlarının azaldığı, kan transfüzyon ihtiyacında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.⁵⁵ Tek ventrikül fizyolojisi gösteren kardiyak anomali nedeniyle opere edilen hastalarda göğüs tüpü drenajı ve operasyon sonrası kan kullanımında azalma ile birlikte postoperatif erken dönemde plevral ve perikardiyal efüzyonun daha az görüldüğü dolayısıyla hastanede kalış sürelerini kısalttığı gösterilmiştir.⁴⁷

2.3.6.4. İmmünolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Ultrafiltratta fazla miktarda C5a ve C3a bulunması pediatrik kalp cerrahisi esnasında KPB'a bağlı kompleman aktivasyonunun göstergesidir ve Andreasson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.⁵⁶ Bu artmış sistemik inflamatuvar cevap postperfüzyon sendromu olarak da bilinir. Bu sendrom çocuklarda çoklu organ yetmezliklerine neden olur.⁵⁷ Kardiyopulmoner baypas sonrasında septik şok benzeri sendrom gelişimi ile birlikte solunumsal distress sendromunun akciğer tutulumu uzun zamandır bilinmektedir. Hücresel uyarılma, kompleman sistemindeki değişiklikler ve sentezlenip salınan mediyatörler bu sendromların oluşumundan sorumlu mekanizmalardır.^{58,59} Hemofiltrasyon septik şoka girmiş hastalarda inflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılmış bir yöntemdir.⁶⁰ Kardiyopulmoner baypas plazmada C3a ve C5a seviyelerini artırabilir. Bu mediyatörler de sitokin salınımına sebep olabilirler.⁵⁸ Artan C3a aynı zamanda terminal kompleman kompleksinin oluşumunu kolaylaştırarak nötrofil aktivasyonu ve degranülasyonunu uyarır.³⁷ Nötrofil üzerinde CD18 yapışma proteinlerinin artışı ve savunma hücrelerinin damar dışına fazlaca çıkışı akciğer damar endotelinde KPB süresince C3a depolanmasını sağlar.⁶¹ Derin hipotermik sirkülatuar baypas

uygulanan hastalarda filtrasyon yapılanlarda yapılmayanlara göre IL-6 ve tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α) seviyeleri daha düşük bulunmuştur.⁶² Geleneksel ultrafiltrasyonla karşılaştırıldığında, modifiye tekniğin çocuklarda TNF- α ve IL-6 seviyelerini düşürmede daha etkili olduğu bulunmuştur.¹⁵

2.3.6.5. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Üç yaş altı ve 10 kg altındaki çocuklarda böbrek fonksiyonları tam olarak gelişmemiştir, Glomerüler filtrasyon hızı düşük, bikarbonat yeniden emilimi yetersiz ve idrar konsantrite edebilme yeteneği oldukça azdır. Dolayısıyla artan asit ve sıvı yükünü uzaklaştırma yeteneği düşüktür.³⁶ Özellikle KBP'a bağlı olarak artan toplam vücut sıvısının böbrekler ile atılımı kısıtlıdır. Agresif diüretik tedavisi bile operasyonu takip eden ilk 3 gün içinde azalarak devam eden dokular arası boşluklara sıvı sızmasını engelleyemez.⁴ Bununla birlikte özellikle küçük çocuklarda organ ve dokularda biriken suyun organ fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir.⁹ Bu sıvının azaltılması organ fonksiyonlarının korunması açısından çok önemlidir. KBP'a bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt böbrekleri ve fonksiyonlarını da kötü yönde etkilemektedir. İnflamatuvar sitokinlerin, kompleman sistem fragmanlarının azaltılması organ fonksiyonlarının korunmasında önemlidir. Çok küçük çocuklarda renal kan akımı korteksten medullaya doğru olduğundan pulsatil olmayan akım, ciddi hemodilüsyon, renin angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu, sistemik vasokonstriksiyon renal hasarı artırmaktadır.³ Postoperatif dönemde fazla miktarda kan ürünü kullanımı böbrekler üzerine ek yük getirmektedir. MUF kullanımı ile birlikte vücut toplam sıvı miktarı, inflamatuvar sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılması suretiyle sistemik inflamatuvar cevap, kan ve ürünlerinin kullanımı azaltılarak böbreklerin korunması sağlanmaktadır.^{38,63} Bunun yanında böbreklere yüksek hematokritli oksijenize kan sunumu ile renal korteks fonksiyonları korunur. RAS aktivasyonu azalır. Vazospazm azalır, dokulara O₂ sunumu artar ve böbreklerin iş yükü hafifler.⁶⁴

2.3.6.6. Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Kardiyopulmoner baypas sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sıklığı %25-35'tir. Postoperatif dönemde bu bozulmanın tam nedeni karaciğer hipoperfüzyonu, hemoliz, aşırı hemodilüsyon ve buna bağlı toplam vücut sıvı miktarı artışı ve sistemik inflamatuvar yanıtla ilgili oluşabilir.³ Pediatrik hastalarda özellikle artan toplam vücut sıvısına bağlı karaciğer konjesyonu, karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, protrombin, Faktör V, VII, IX ve X) azalmasına, iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında açığa çıkan toksik radikallerin uzaklaştırılamamasına neden olabilmektedir.¹⁷ Aynı zamanda kanın onkotik basıncının sağlanmasında önemli görevleri olan plazma proteinlerinin sentezlenmesindeki azalma doku boşluklarına fazla sıvı kaçışına neden olarak karaciğer hasarını artırabilmektedir.¹⁸ Bütün bu fonksiyon bozuklukları sonuçta kanama ve drenaj miktarında artma, hepatorenal sendrom gelişimi, düşük kardiyak debi, ileus veya asit olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür hastalarda postoperatif erken dönemde, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinde yükselme, bilirubin değerlerinde artma, plazma proteinlerinde azalma, kanama pıhtılaşma zamanı değişiklikleri ve buna bağlı olarak özellikle ilk 24 saatte drenaj miktarında artma saptanabilmektedir. Modifiye ultrafiltrasyon kullanımının yaygınlaşması sonrasında bu komplikasyonların görülme sıklığı azalmakla birlikte halen önemli ve ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Modifiye ultrafiltrasyonun, karaciğer konjesyonunu azaltarak, bazı inflamatuvar sitokinleri ve serbest radikalleri vücuttan uzaklaştırarak karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişim oranını azalttığı gösterilmiştir.^{57,65}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Bu çalışmada Eylül 2013 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Cebeci Kalp Merkezi Kliniğinde, konjenital kalp hastalıkları nedeni ile KPB kullanılarak opere edilen siyanotik ve siyanotik olmayan çocuklarda, MUF öncesi ve sonrası kandaki sitokin (IL-1b,IL-6,IL-8,IL-10,TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması ve postoperatif dönemdeki etkilerini araştırmak amacıyla 25 hastanın verileri prospektif olarak analiz edildi. Ağırlıkları 3-30 kg aralığında değişen, önceden bilinen sistemik otoimmün, genetik, akciğer,böbrek ve karaciğer hastalığı olmayan, total sirkülatuar areste girilmeyen, elektif şartlarda opere edilen, kalp yetmezliği olmayan, şant operasyonu yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. PREOPERATİF DÖNEM

Tüm hastalar operasyondan 1 hafta önce kliniğe yatırıldı. Rutin preoperatif tetkikleri yapıldı. Pediatrik kardiyoloji ve pediatrik enfeksiyon hastalıklarından operasyona engel olmadığına ilişkin onay alındı. Diş hastalıklarına fokal enfeksiyon odağı varlığı açısından danışıldı. Operasyondan 1 gün önce tam kan sayımı tekrarlandı. Tüm hastaların birinci derece yakınlarından operasyon öncesi aydınlatılmış onam alındı.

3.3. İNTRAOPERATİF DÖNEM

Çalışmaya alınan bütün hastalara premedikasyon amacıyla 0,5 mg/kg midazolam peroral (po) uygulandıktan sonra hastalar operasyon odasına alındı. Standart I ve II derivasyonlarında EKG ve periferik arter satürasyonu izlenmeye başlandı. Noninvaziv Arteriyel monitörizasyondan sonra hastalara kilosuna göre

6 kg'ın üzerindeki hastalara intravenöz vekuronyum bromür (0,1 mg/kg), 6 kg'ın altındaki hastalara inhale sevofluran ile anestezi indüksiyonuna başlandı. 3-4 dk sonra yeterli kas gevşekliğı oluşmasını takiben oral endotrakeal entübasyon yapıldı. Kas gevşekliğinin idamesi, veküronyum bromürün aralıklı dozları (0,025 mg/kg, iv) ile sağlandı. Anestezi idamesinde inhale olarak sevofluran (%0,5-%2) %50 O₂ ve %50 azot oksit (N₂O) karışımı kullanıldı. Sevofluran konsantrasyonu ortalama arter basıncı ve kalp hızı normal değerlerini $\pm$ %20 sınırları içinde tutacak şekilde titre edildi. Hastalar, 8-10 ml/kg tidal volüm ve PaCO₂ değerini 30-35 mmHg aralığında tutacak şekilde ventile edildiler. Anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyonu takiben femoral arter ve ven perkütan kateterize edilerek invaziv arter ve ven monitörizasyonu sağlandı ve hastanın sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları ve santral venöz basınç değerleri izlenmeye başlandı. İndüksiyondan hemen sonra femoral arterden 7cc kan örneğı alındı ve biyokimya tüpüne kondu. İdrar kateteri ve sıcaklık takibi için probalar (rektum ve özofagus) yerleştirildi. Anestezi indüksiyonu ve solunumun idamesini takiben 50 mg/kg iv sefazolin uygulaması yapıldı. Hastaların ACT kontrol değerleri ölçüldü. Ölçülen ACT değeri normal sınırlarda ise (90-140 saniye); 3 mg/kg dozunda heparin santral ven yoluyla uygulanarak antikoagölasyon sağlandı. ACT değeri 450 saniyenin üzerine çıktığında aort kanülasyonuna başlandı. Aktive pıhtılaşma zamanı değerinin 450 sn'nin altında kaldığı olgularda heparin (1 mg/kg) ilavesi yapıldı. Tüm hastalara median sternotomi ile aorto-bikaval kanulasyon uygulandı ve sonra KPB başlatıldı. Ventilasyon sonlandırıldı. Kardiyo-pulmoner baypas esnasında hafif-orta derece (28-32°C) hipotermi uygulandı. Aortik kros klemp konduktan 5 dk sonra 2.kan örneğı alındı. Tüm olgularda KPB nonpulsatil akımlı roller pompa ile sağlandı ve membran oksijenatör kullanıldı. İntrakardiyak cerrahinin tamamlanmasını takiben kalp içindeki hava çıkarıldı ve aortik kros klemp (AKK) kaldırıldı. Ventilasyona (%50-100 oksijen/hava karışımı) başlandı. Kross klemp kaldırıldığında ventriküler fibrilasyon gelişen olgularda internal defibrilatör ile defibrile edilerek kalbin çalışması sağlandı. Ritim bozukluğu gelişen hastalarda atrioventriküler pace uygulandı. Normotermi sağlanıp yeterli doluş basınçları elde edildikten sonra KPB sonlandırıldı. Yeterli doluş basınçlarının elde edilemediğı olgularda dopamin, dobutamin, adrenalin infüzyonu, sağ ventrikül yetmezliğı ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda

milrinon infüzyonu başlandı. AKK kalktıktan 5dk sonra 3.kan örneği alındı. Kardiyo-pulmoner baypas'dan çıkıldıktan sonra, daha önceden sisteme entegre edilen MUF döngüsü aktif hale getirilerek hemodinami stabil tutulacak şekilde 5 ile 12dk ultrafiltrasyon yapıldı. Bu işlem hematokrit değeri %35-%40 seviyelerine çıkacak şekilde uygulandı. MUF işlemi bitiminde venöz dekanülasyon öncesi heparinin etkisini nötralize etmek için 5 mg/kg protamin sülfat santral venöz yoldan uygulandı ve ACT değerinin 90-140 saniye olması sağlandı. MUF işlemi bittikten 5dk sonra 4.kan örneği alındı. Dekanülasyon yapıldı. Kanama kontrolü tamamlanıp sternum çelik tellerle kapatıldı. Hasta yoğun bakıma entübe olarak devredilmeden önce prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin sülfat (0,015 mg/kg) kombinasyonu kas gevşekliğinin idamesi amacıyla intravenöz yoldan verildi. Hastalar entübe şekilde kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildi.

3.4. POSTOPERATİF DÖNEM

Yoğun bakıma alınan hastaların sürekli oksijen saturasyonu (SaO₂), elektrokardiografi (EKG), invaziv arter ve ven basınçları monitörize edildi. Akciğer grafisi çekilerek toraks ve kalp değerlendirildi. Hastalardan postoperatif 1. saat interlökin düzeyine bakmak için 5. kan örneği alındı. Postoperatif 24. saatte 6.kan örneği alındı. Ekstübasyon kararı vermede; basit emirlere yanıt alınması, orofaringeal sıcaklığın 36,5°C'den fazla olması, hemodinaminin stabil olması, kontrol edilemeyen aritmilerin olmaması, yeterli spontan solunum ve havayolu reflekslerinin varlığı kriterlerine dikkat edildi. Ayrıca arteriyel kan gazı analizlerinde; pH'nın 7,30'dan fazla olması, FiO₂ %50'den az iken PaO₂'nin 60mmHg'den yüksek olması, parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) 45 mmHg'den düşük olması şartı arandı. Bu kriterleri karşılayan hastalar yoğun bakımda ekstübe edildi. İnotrop ihtiyacı olmayan, solunum derinliği ve efor kapasitesi yeterli olan, komplikasyon gelişmeyen, organ fonksiyonları normal olan ve invaziv monitorizasyon ihtiyacı olmayan hastalar dren, kateter ve pace telleri çekilerek servis takibine verildi.

3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Her hastadan 6 farklı zaman diliminde örnekler alındı. 1.örnek (T1) anestezi indüksiyonundan sonra bakıldı. 2.(T2) örnek Aortik kros klemp konduktan 5 dk sonra bakıldı. 3.(T3) örnek Aortik kros klemp kaldırıldıktan 5dk sonra bakıldı. 4.(T4) örnek MUF işlemi bittikten 5 dk sonra bakıldı. 5.(T5) örnek hasta yoğun bakıma alındıktan 1 saat sonra bakıldı. 6.(T6) örnek postoperatif 24.saatte bakıldı.¹⁴ Tüm kan örnekleri arterial yoldan alındı. 7cc kan alındı ve biyokimya tüpüne kondu. Tüm örnekler 5 000 devirde 10 dk sentrifüj edildi ve ortaya çıkan serum falkon tüplerine yerleştirildi. Falkon tüpler -80 °C buz dolabında saklandı. Moleküler biyoloji laboratuvarında PCR tekniğiyle IL-1b,IL-6,IL-8,IL-10 veTNF- α 'nın titrasyonuna bakıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin örnekler arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Örnekler arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde konjenital kalp hastalığı nedeniyle KPB kullanılarak opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan modifiye ultrafiltrasyon uygulanan 25 çocuğun 14'ü kız (%56,0), 11'i erkek (%44,0) idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $28,8 \pm 42,2$ ay idi. Hastaların boy ortalaması $71,5 \pm 18,1$ cm, ağırlık ortalaması $8,6 \pm 6,0$ kg ve vücut yüzey alanı $0,4 \pm 0,2$ m² olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik özellikleri

Özellik	Ortalama $\pm$ standart sapma	Minimum değer	Maksimum değer
Yaş (ay)	$28,84 \pm 42,211$	1	156
Boy (cm)	$71,50 \pm 18,133$	55	118
Ağırlık (kg)	$8,604 \pm 6,0093$	3	30
Vücut yüzey alanı (m2)	$0,428000 \pm 0,2046542$	0,2	1,06

Çalışmaya alınan hastaların intraoperatif özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların intraoperatif özellikleri

İntraoperatif very	Ortalama $\pm$ standart sapma	Minimum değer	Maksimum değer
Total perfüzyon zamanı (dakika)	$103,52 \pm 32,020$	65	199
Aort klemp süresi (dakika)	$67,08 \pm 21,352$	42	118
MUF süresi (dakika)	$7,52 \pm 1,735$	5	12
MUF miktarı (ml)	$263,80 \pm 89,423$	125	450

Çalışmaya alınan hastaların bazı postoperatif özellikleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların postoperatif özellikleri

Postoperatif very	Ortalama $\pm$ standart sapma	Minimum değer	Maksimum değer
YBÜ’nde kalış süresi (gün)	9,76 $\pm$ 19,772	1	102
Ekstübasyon süresi (saat)	58,78 $\pm$ 47,803	12	170
Total dren sıvısı (ml)	65,04 $\pm$ 51,428	10	180
Troponin düzeyi	23,5507 $\pm$ 21,76932	5,36	79,56

Hastalar genelde inotrop desteği ile yoğun bakıma teslim edilmiştir. İnotropic Score sistemini kullanarak inotrop desteğini 3 grup altında sınıfladık. Hastaların %44’ü (11) düşük ($0 < \dot{I}.S. < 10$), %24’ü (6) orta ($10 < \dot{I}.S. < 20$) ve %32’si (8) yüksek ($20 < \dot{I}.S.$) inotrop desteği almıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Yoğun bakım ünitesinde hastaların inotrop desteği

Inotrop desteği	Hasta (sayı)	Hasta (yüzde)
Düşük	11	44
Orta	6	24
Yüksek	8	32

Çalışmaya alınan hastaların %40’ın sadece VSD’si mevcuttu ve yama ile onarıldı. Hastaların %20’sine TOF nedeniyle total düzeltme yapıldı. Hastaların %12’sinde ASD, VSD mevcuttu ve modifiye tek yama tekniği ile onarıldı. Hastaların %8’inde PPVDA (açık yaz), ASD mevcuttu ve yama ile onarım yapıldı (Tablo 10).

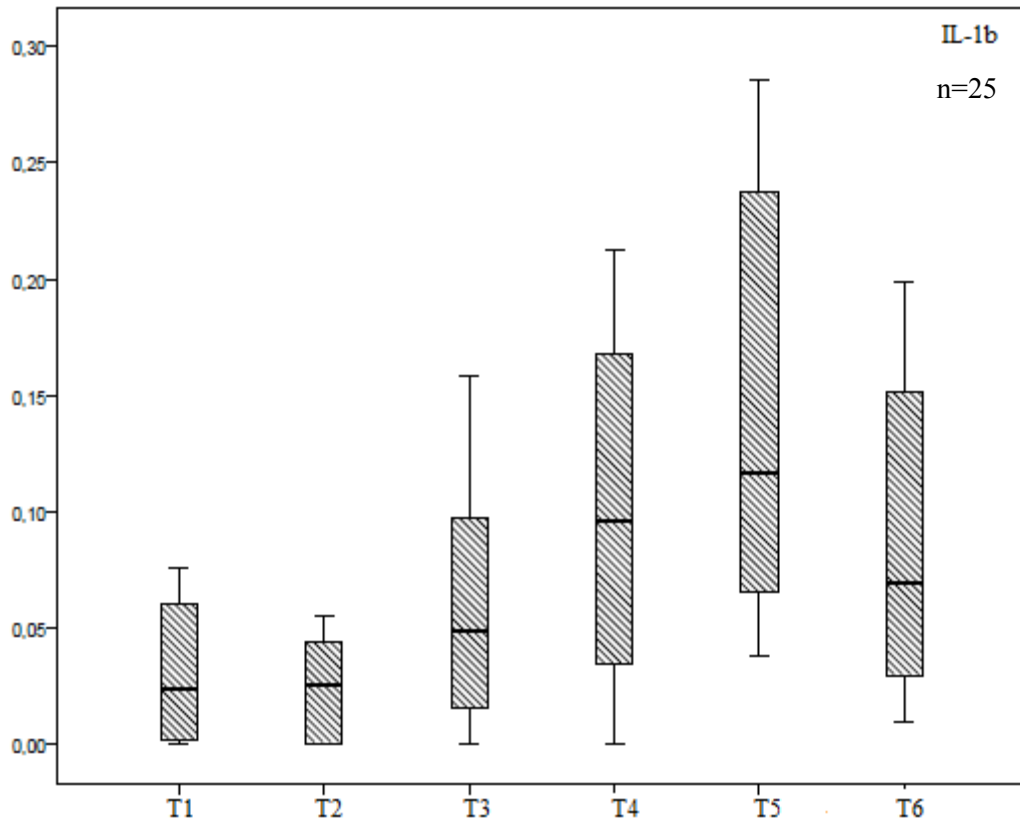
Tablo 10. Hastaların tanı ve operasyonları

TANI	OPERASYON	HASTA SAYISI	HASTA YÜZDESİ
PPVDA, ASD	Yama ile onarım	2	8
AVSD, PDA	Modifiye tek yama tekniği ile kapama, PDA ligasyonu	1	4
TOF	Total düzeltme	5	20
VSD	VSD kapama	10	40
ASD, VSD, SUPRAMITRAL RİNG	Modifiye tek yama tekniği ile kapama,membran rezeksiyonu	1	4
ASD, VSD	Modifiye tek yama tekniği ile kapama	3	12
VSD, PDA	VSD kapama, PDA ligasyonu	1	4
ALCAPA	Onarım	1	4
SUBAORTİK RİDGE	Membran rezeksiyonu	1	4
Total		25	100

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Kardiyo-pulmoner bypass esnasında oluşan inflamatuvar yanıtın pik noktası aortik kros klemp kalktıktan sonra ve hot shot verildikten sonrasındır. Biz bu noktada 3. (T3) kan örneğimizi aldık. Bundan sonra MUF uygulandı ve işlemiden 5 dk sonra 4.kan örneğimizi aldık. Daha önce yapılan çalışmalarda, MUF'un kandaki interlökinleri filtre ettiği bildirilmiştir.^{7,13,15} Yulong ve arkadaşlarının yaptığı in-vitro çalışmada, MUF sonucunda süzülen ultrafiltratta interlökin tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre MUF işleminin bir miktar interlökin filtre ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda amaç MUF uygulandıktan sonra 3 farklı zamanda kandaki interlökin seviyesini tespit edip MUF öncesi bakılan interlökin seviyeleri ile karşılaştırmaktır.

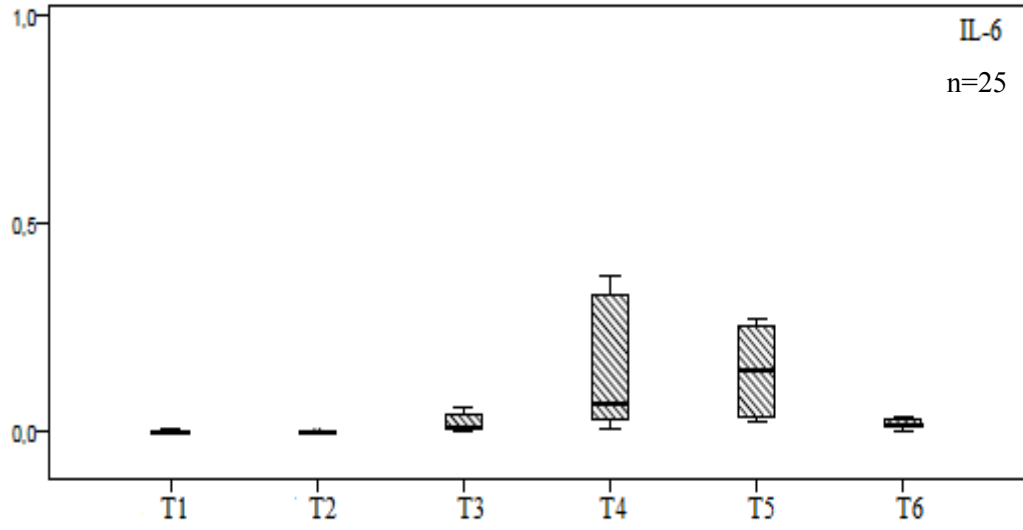
IL-1b'nin zaman içindeki seyri Grafik 1'de verilmiştir. Anestezi indüksiyondan sonra yükselmiş ve hemen sonra kısa bir düşme göstermiştir. MUF'dan sonra yükseldiği, en yüksek seviyesini postop 1. saatinde yakaladığı ve sonrasında tekrar düştüğü görülmüştür. MUF işlemi öncesi ve sonrasını karşılaştırdığımızda, MUF sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,05$).



Grafik 1. IL-1b'nin seyri

IL-6'nın zaman içindeki seyri Grafik 2'de verilmiştir. AKK kalktıktan sonra IL-6 yükselmeye başlamıştır. En yüksek değerini MUF'tan hemen sonra yakalamış ve sonrasında düşmeye başlamıştır. Postop 24.saatte de en düşük değerine ulaşmıştır. İstatistiksel olarak MUF sonrası değerler anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,05$).

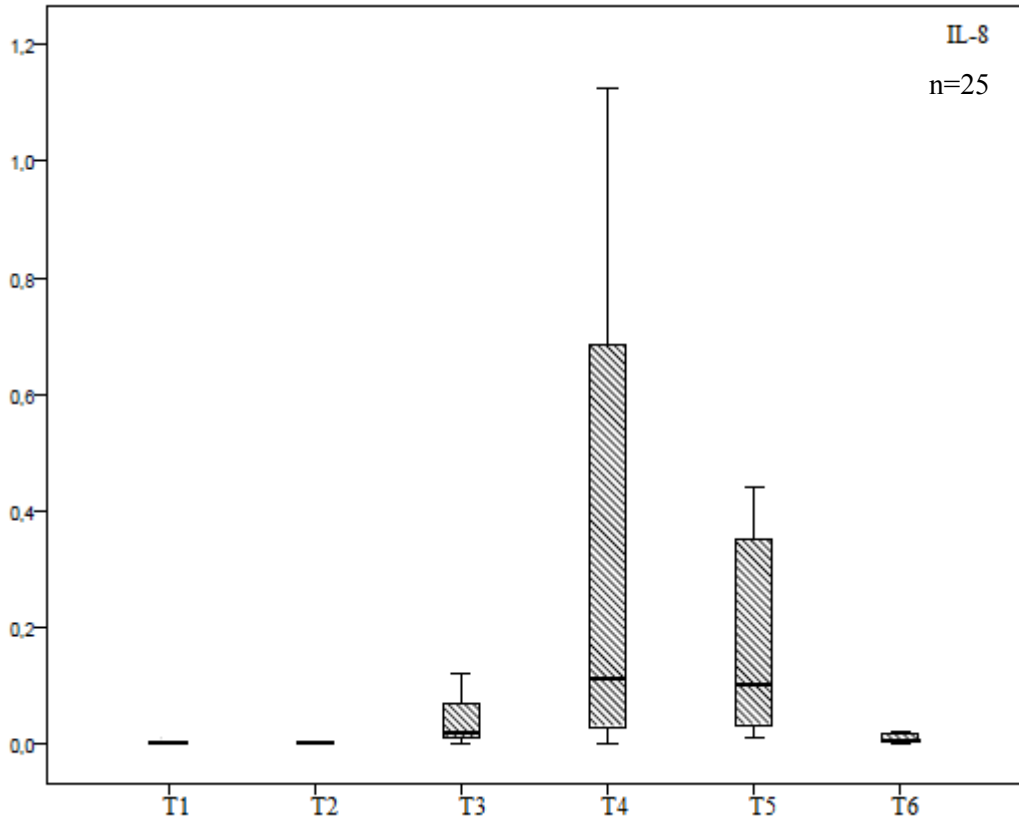
Postoperatif 1. ve 24. saat değerlerini karşılaştırdığımızda, 24.saat değerler istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır ($p<0,05$).



Grafik 2. IL-6'nın seyri

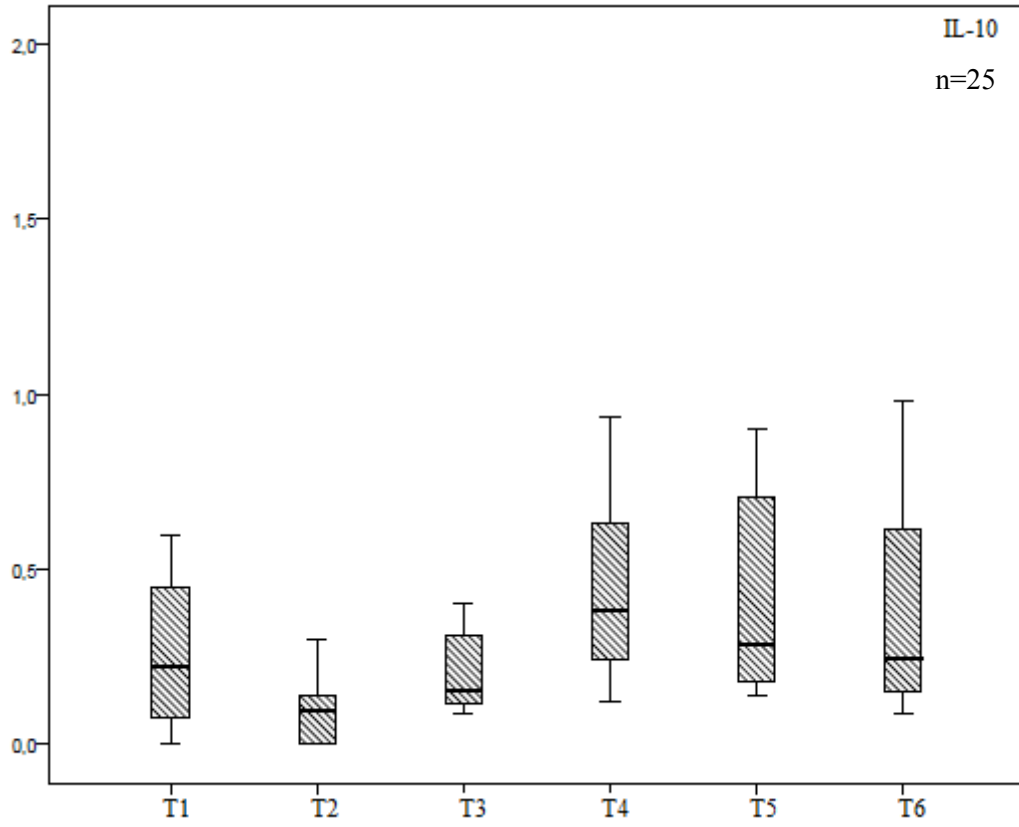
IL-8'in zaman içindeki seyri Grafik 3'de verilmiştir. AKK kalktıktan sonra IL-8 yükselmeye başlamıştır. En yüksek değeri MUF'tan hemen sonra yakalamış ve sonrasında düşmeye başlamıştır. Postop 24. saatte de en düşük değerine ulaşmıştır. Tüm değerleri karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak MUF sonrası değerler anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,05$).

Postoperatif 24. Saat IL-8 en düşük değere ulaşmaktadır. MUF öncesi ve sonrasındaki değerler ile karşılaştırdığımızda, düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$).



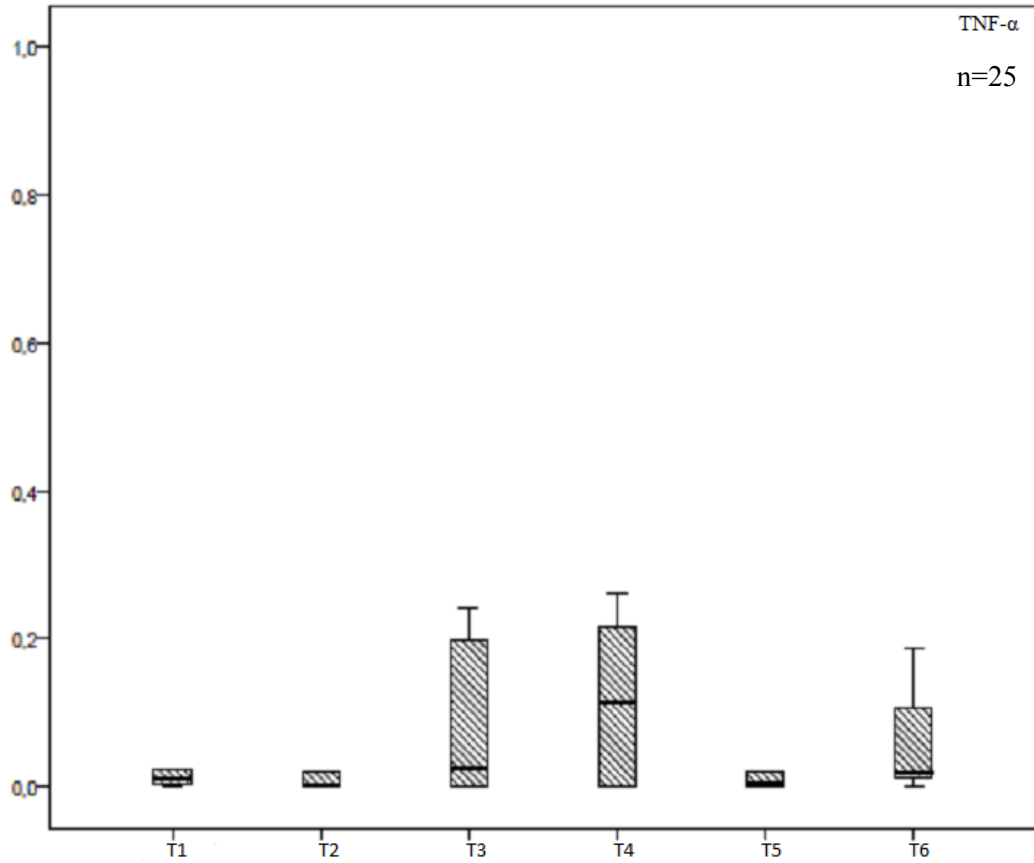
Grafik 3. IL-8'in seyri

IL-10'un zaman içindeki seyri Grafik 4'de verilmiştir. AKK kalktıktan sonra IL-10 yükselmeye başlamıştır. En yüksek değeri MUF'tan sonra yakalamıştır. Tüm değerleri karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak MUF sonrası değerler anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,05$).



Grafik 4. IL-10'nin seyri

TNF- α 'nın zaman içindeki seyri Grafik 5'de verilmiştir. AKK kalktıktan sonra ve MUF işlemi bittikten hemen sonra en yüksek değerlere ulaşmıştır. Postoperatif 1. saatte düşmüştür. Postoperatif 24. saatte ise tekrar yükselme eğilimi göstermiştir. MUF öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$).

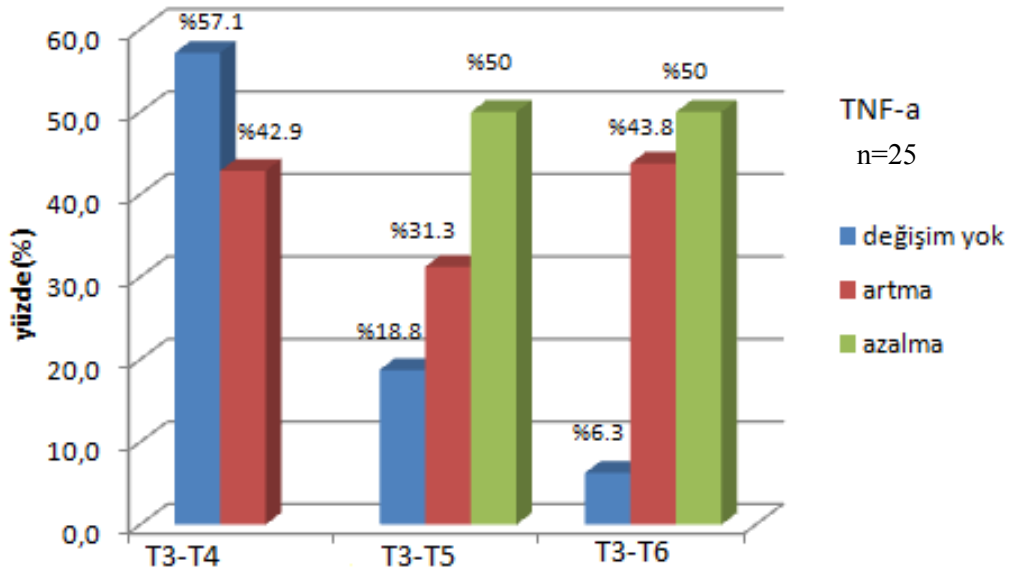


Grafik 5. TNF- α 'nın seyri

Çalışmaya katılan hastaları siyanotik ve asiyanotik olarak 2 gruba ayırdığımızda, MUF sonrası (T4) IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ortalamasının siyanotik grupta asiyanotik gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında interlökin seyrinde istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

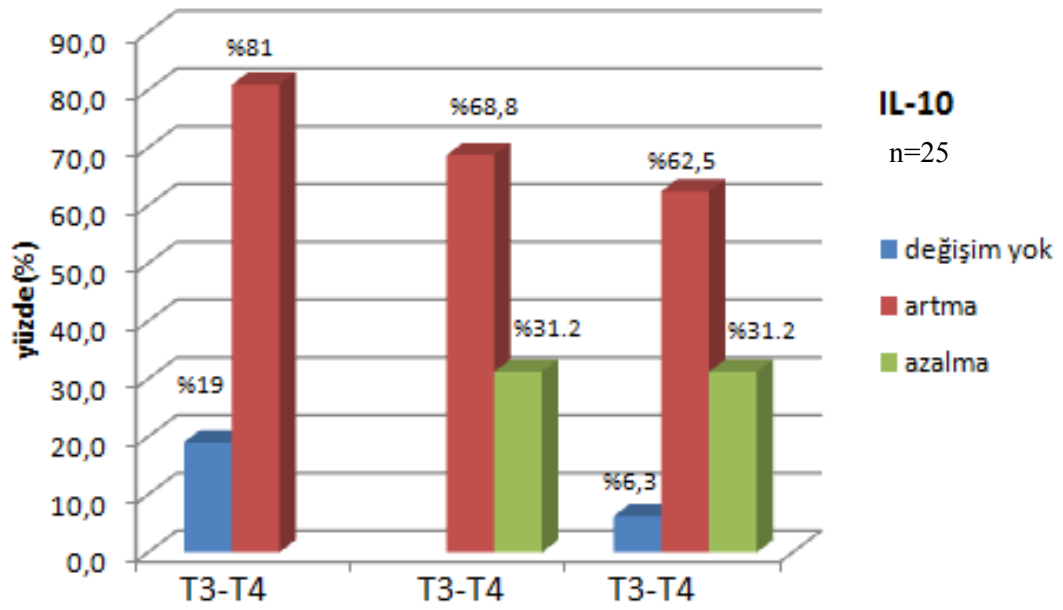
Çalışmamızı hasta bazında değerlendirdiğimizde, bazı hastalarda MUF uygulandıktan sonra kandaki interlökin seviyesinin MUF öncesi en yüksek (T3-AKK) değere göre azaldığı görülmüştür.

AKK kalktıktan sonra/MUF öncesi (T3) değerini baz alarak, MUF'tan hemen sonra (T4) hastaların %42.9'unda TNF- α düzeyinde artış görülmüştür. Hastaların %57,1'inde ise fark görülmemiştir. Postoperatif 1.saatte ise hastaların %50'sinde azalma ve %31.3'ünde artma görülmüştür. Hastaların %18.8'inde ise aynı seyretmiştir. Postoperatif 24.saatte hastaların %50'sinde azalma, %43.8'inde artma görülmüştür, %6.3'ünde ise fark görülmemiştir (Grafik 6).



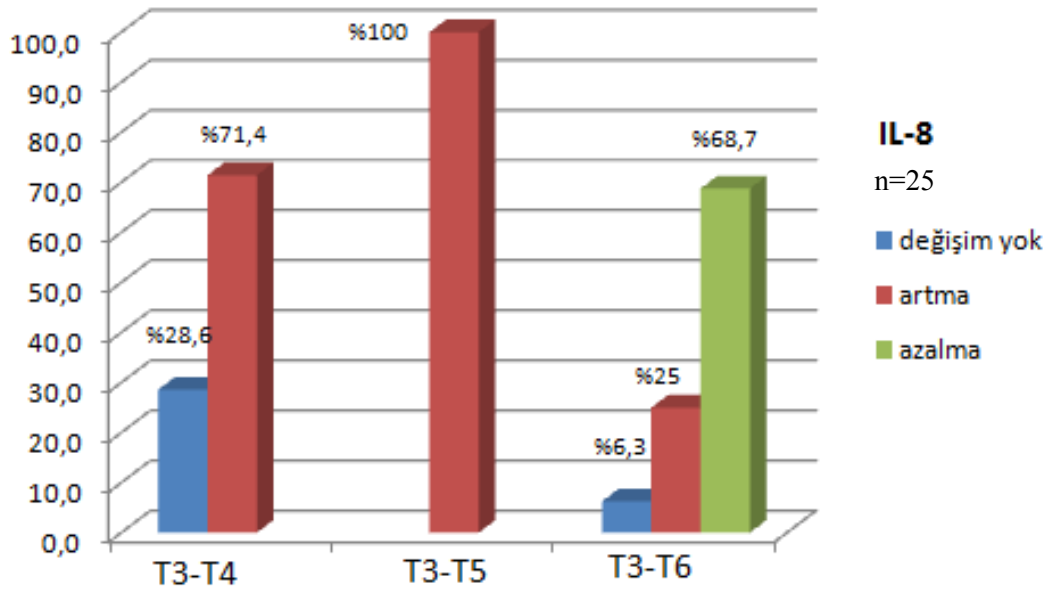
Grafik 6. Hasta bazında MUF sonrası TNF- α 'nın MUF öncesine (T3) göre seyri

AKK kalktıktan sonra/MUF öncesi (T3) değerini baz alarak, MUF'tan hemen sonra (T4) hastaların %81'inde IL-10 düzeyinde artış görülmüştür. Hastaların %19'unda ise fark görülmemiştir. Postoperatif 1.saatte ise hastaların %31.2'sinde azalma ve %68,8'inde artma görülmüştür. Postoperatif 24.saatte hastaların %31,2'sinde azalma, %62,5'inde artma görülmüştür, %6.3'ünde ise fark görülmemiştir (Grafik 7).



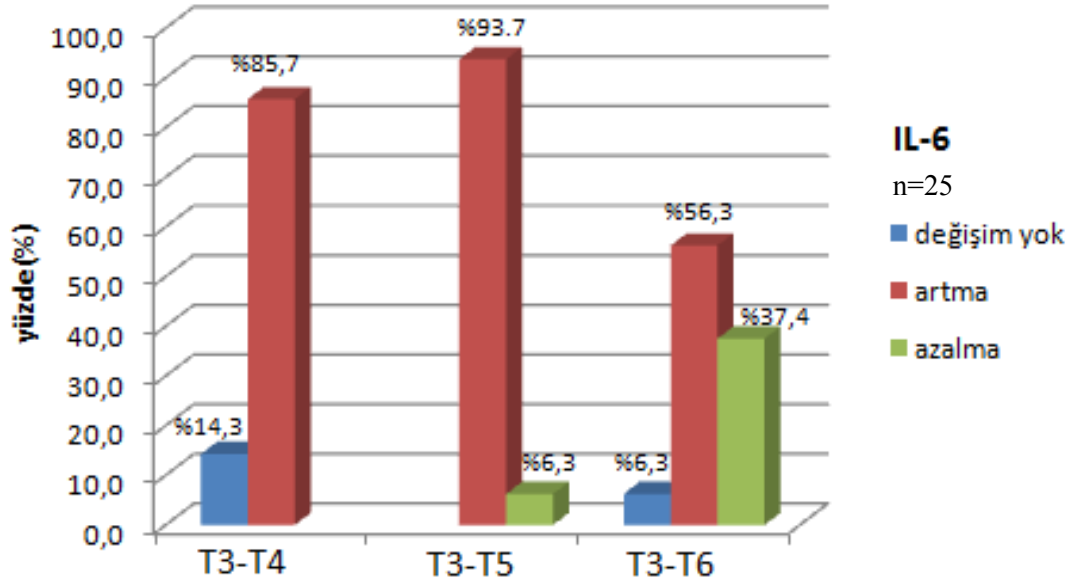
Grafik 7. Hasta bazında MUF sonrası IL-10'un MUF öncesine (T3) göre seyri

MUF'tan hemen sonra (T4) hastaların %71,4'ünde IL-8 düzeyinde artış görülmüştür. Hastaların %28,6'sında ise fark görülmemiştir. Postoperatif 1.saatte ise hastaların %100'ünde artma görülmüştür. Postoperatif 24.saatte hastaların %68,7'sinde azalma, %25'inde artma görülmüştür, %6,3'ünde ise fark görülmemiştir (Grafik 8).



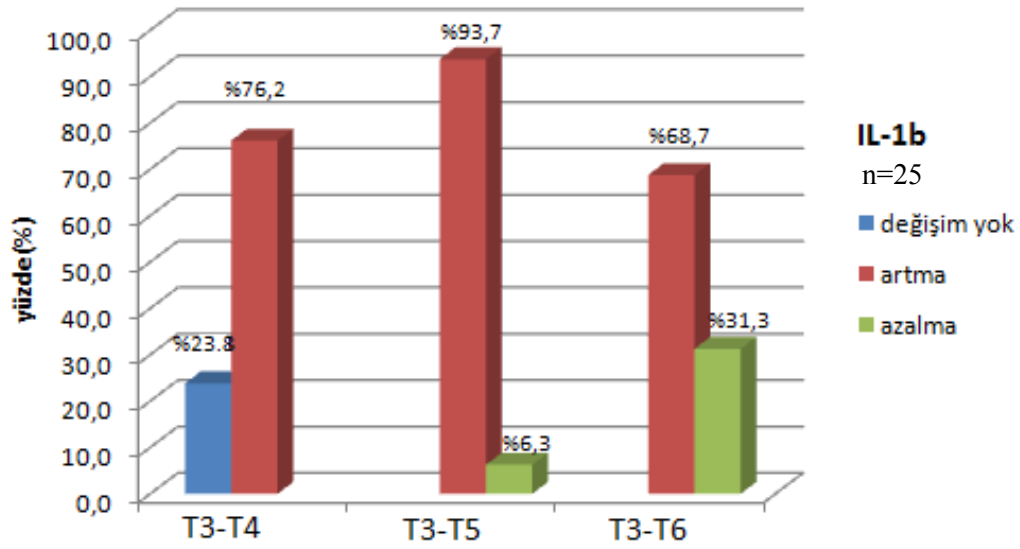
Grafik 8. Hasta bazında MUF sonrası IL-8'in MUF öncesine (T3) göre seyri

MUF'tan hemen sonra (T4) hastaların %85,7'sinde IL-6 düzeyinde artış görülmüştür. Hastaların %14,3'ünde ise fark görülmemiştir. Postoperatif 1.saatte ise hastaların %6,3'ünde azalma ve %93,7'sinde artma görülmüştür. Postoperatif 24.saatte hastaların %37,4'ünde azalma, %56,3'ünde artma görülmüştür, %6.3'ünde ise fark görülmemiştir (Grafik 9).



Grafik 9. Hasta bazında MUF sonrası IL-6'nın MUF öncesine (T3) göre seyri

MUF'tan hemen sonra (T4) hastaların %76,2'sinde IL-1b düzeyinde artış görülmüştür. Hastaların %23,8'inde ise fark görülmemiştir. Postoperatif 1.saatte ise hastaların %6,3'ünde azalma ve %93,7'sinde artma görülmüştür. Postoperatif 24.saatte hastaların %31,3'ünde azalma, %68,7'sinde ise artma görülmüştür (Grafik 10).



Grafik 10. Hasta bazında MUF sonrası IL-1b'nin MUF öncesine (T3) göre seyri

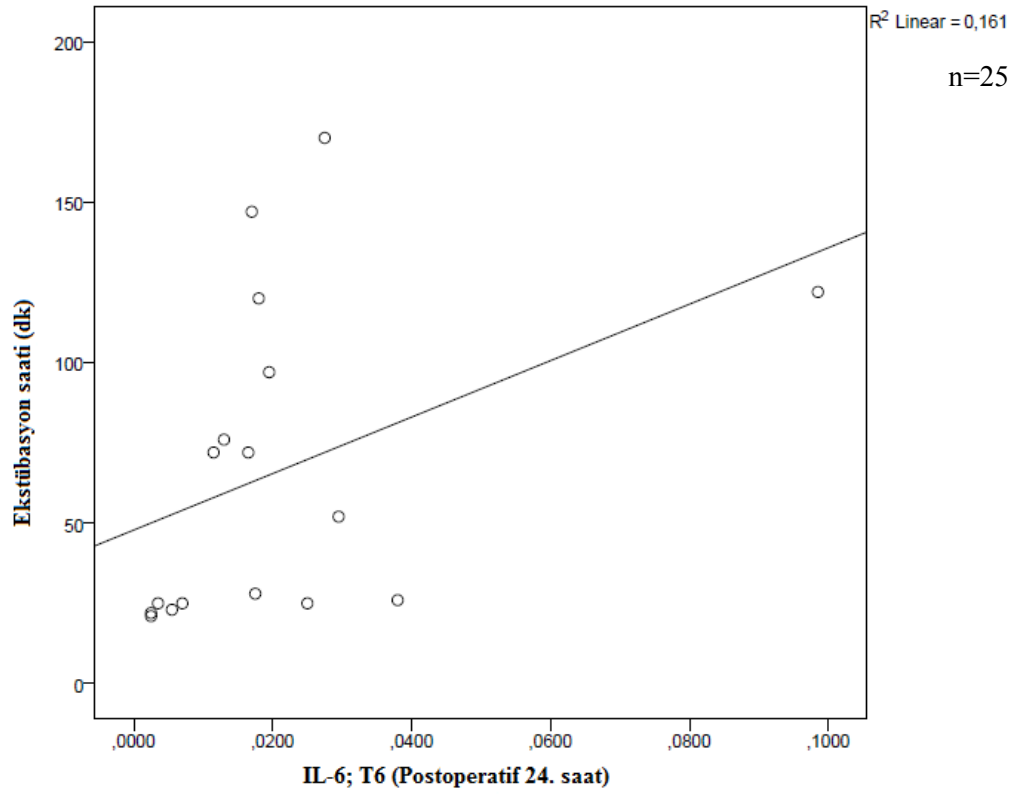
Çalışmaya katılan hastaların ekstübasyon saatleri ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; IL-1b, IL-10 ve TNF- α 'nın ekstübasyon süresini etkilemediği görülmüştür.

IL-6 ve IL-8 ise ekstübasyon süresini negatif yönde etkilediği görülmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

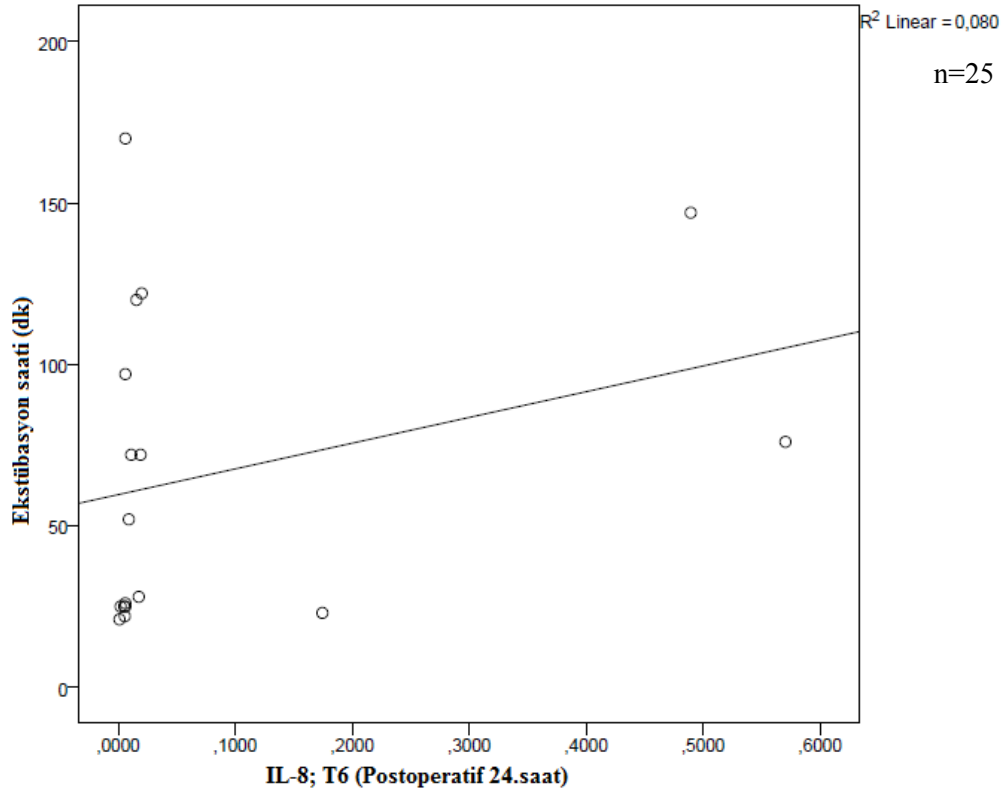
Dolaşımda IL-6 düzeyi yüksek olduğu durumlarda ekstübasyon süresi uzamıştır (Grafik 11).

Dolaşımda IL-8 düzeyi yüksek olduğu durumlarda ekstübasyon süresi uzamıştır (Grafik 12).

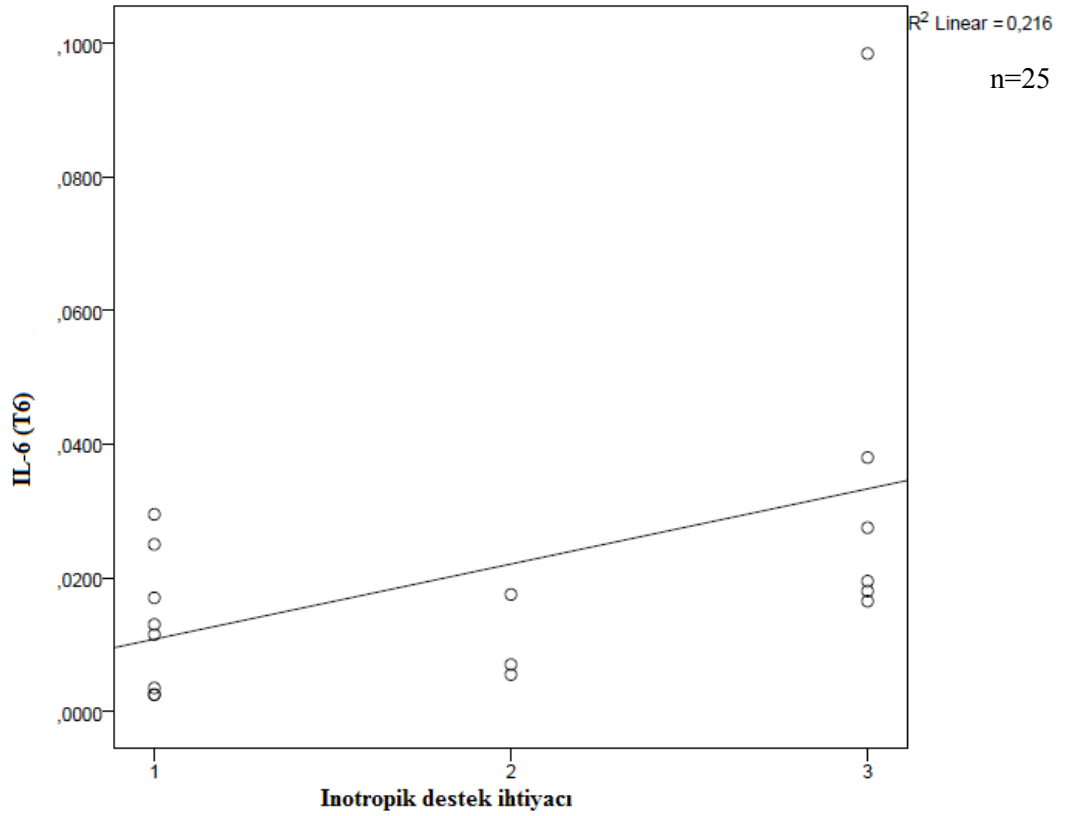
Erken ekstübe edilen hastaların (ilk 24 saat) hepsinde IL-6 ve IL-8 seviyeleri hep düşük gelmiştir.



Grafık 11. IL-6 düzeyi ve ekstübasyon saati



Grafık 12. IL-8 düzeyi ve ekstübasyon saati

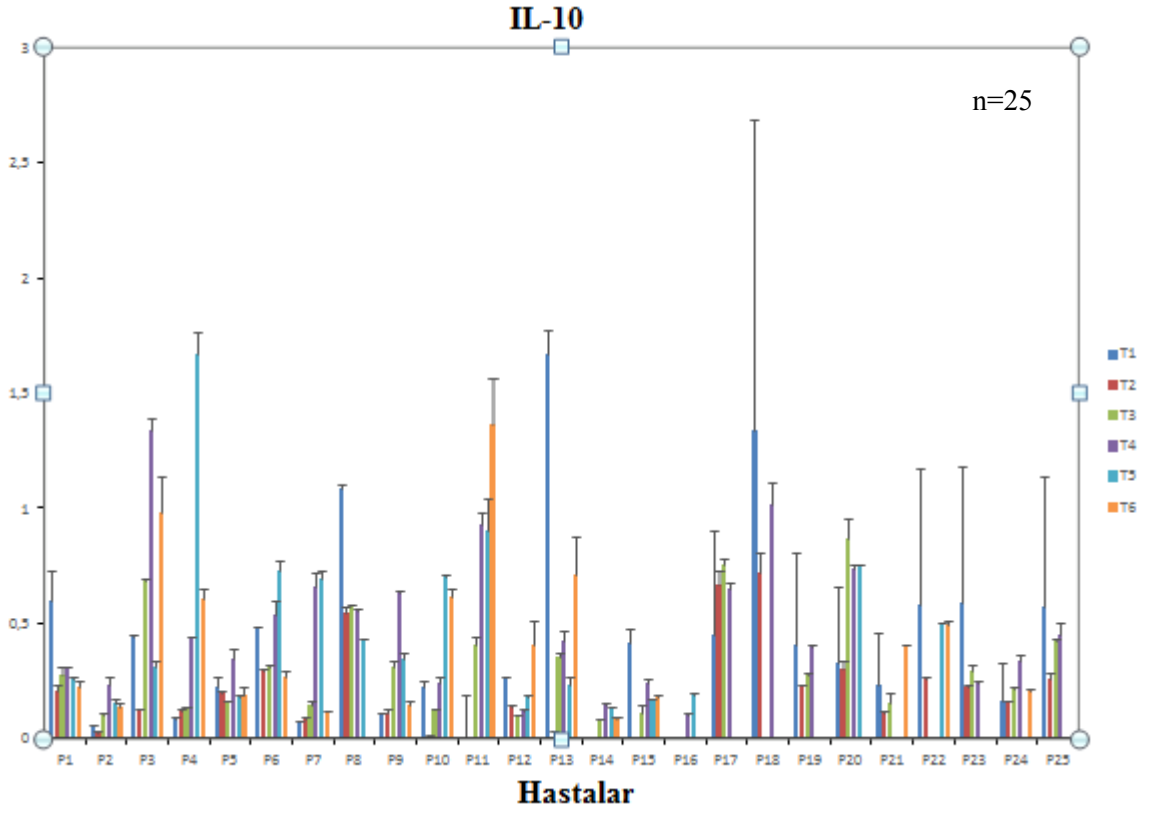


Grafik 14. IL-6 düzeyi ve inotropik destek ihtiyacı (T6)

Hastaların interlökin düzeylerini ve postoperatif durumunu değerlendirdiğimizde, MUF uygulandıktan sonra (T4,T5,T6) ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeyleri çok yüksek olan hastalarda (4 hasta), yoğun bakım sürecinin sıkıntılı olduğu görülmüştür. Yüksek doz inotrop desteği gerekmiş ve geç ekstübe edilmişlerdir. 2 hasta postop 0.günde yoğun bakımda eksitus olmuştur. 1 hasta postop 10. günde yoğun bakımda eksitus olmuştur. 1 hasta 2 kere ekstube olmuş ve tekrar entübe edilmiştir, aynı zamanda kısa süren CPR öyküsü mevcuttur. Postoperatif 30.günde taburcu edilmiştir (Grafik 11,12,13,14).

Anestezi indüksiyonundan sonra (T1) IL-10 seviyesi diğer zamanlarda ölçülen seviyelerin ortalamasının üzerinde (1.5-2 katı) olan hastalarda (p1, p8, p13, p15, p22, p25=6 hasta), IL-6ve IL-8 düzeyleri (özellikle T5veT6) hep düşük gelmiştir (Grafik 15).

Hastaların postopertif durumlarını da değerlendirdiğimizde, erken ekstübasyon, inotrop ihtiyacı olmamış, yoğun bakım süresi ve taburcu sürelerinin kısa olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 15. Çalışmaya katılan tüm hastaların IL-10 düzeyleri

5. TARTIŞMA

Modifiye ultrafiltrasyon ile vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılmasının yanı sıra filtre porlarından geçebilen bazı inflamatuvar mediyatörlerin filtre edildiği, bu sayede sistemik inflamatuvar cevabın azaldığı, dolayısıyla da uç organ hasarı ve KPB'ya bağlı istenmeyen etkilerin azaltıldığı bilinmektedir. Kardiyopulmoner baypas, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tetikler. Bu sitokinler SIRS gelişiminde önemli rol oynarlar.⁶²

Kardiyopulmoner bypass esnasında oluşan enflamasyon yanıtın pik noktasının aortik kros klemp kalktıktan sonra ve hot shot verildikten sonra olduğu düşünülmektedir.⁷⁸ Bizim çalışmamızda bu noktada 3. (T3) kan örneğimizi aldık. Bundan sonra MUF (Modifiye ultrafiltrasyon) uygulandı ve işlemiden 5 dk sonra 4.kan örneğimizi aldık.

Daha önce yapılan çalışmalarda, MUF'un kandaki bazı interlökinleri filtre ettiği bildirilmiştir.^{7,13,15}

Journois ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, plazma TNF- α , IL-10, IL-6, IL-8, C3a ve miyeloperaksidaz düzeylerinin MUF yapılan hastalarda, yapılmayan veya CUF yapılan hastalara göre düşük olduğunu göstermiştir.¹³ Wang ve arkadaşları IL-8 ve ET-1 seviyelerinin düştüğünü, TNF- α düzeyinin değişmediğini savunmaktadır.^{15,18}

Chew ve arkadaşları ise TNF- α , IL-1beta, IL-ra, C3d ve C4d düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir.¹⁹

Yulong ve arkadaşlarının yaptığı in-vitro çalışmasında, MUF sonucunda süzülen ultrafiltratta interlökin tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre MUF işlemin bir miktar interlökin filtre ettiği gösterilmiştir.¹⁴

Torina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MUF yapılan hasta grubunda ultrafiltrasyondan hemen sonra bakılan IL-6 düzeyi daha yüksek olduğu, 24. ve 48.saatte ise MUF yapılmayan gruba göre daha düşük olduğu göstermişlerdir⁷⁵.

Michelle S. Chew'nun yaptığı çalışmada çocuk hastalarda MUF'un plazmadaki sitokin düzeyini düşürmediğini vurgulamıştır.⁸⁰

Çalışmamızda sitokinlerin seyrine baktığımız zaman daha önce yapılan çalışmalarla örtüşmektedir.^{14,73,74,75,77} IL-6,IL-8,IL-10 ve TNF- α düzeyi MUF işleminden hemen sonra en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-1b ise postoperatif 1.saatte en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-6 ve IL-8 postoperatif 1.saatte düşmüş ve 24.saatte ise en düşük değerine ulaşmıştır.

MUF işleminden hemen sonra değerlerin daha yüksek olması filtre edilen sitokinlerin az miktarda olduğu anlamına gelir.¹⁴ Aynı zamanda MUF'un ana özelliği olan hemokonsantrasyon, sitokin düzeylerinin yüksek olmasını sağlamıştır. Filtrenin kendisinin de yabancı yüzey olması nedeniyle, işlem sonrası (T4) sitokinlerin yüksek olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

Çalışmamızı hasta bazında değerlendirdiğimizde, bazı hastalarda MUF uygulandıktan sonra kandaki interlökin seviyesinin MUF öncesi en yüksek (T3) değere göre azaldığı görülmüştür. AKK (Aortik Kros Klemp) kalktıktan sonra/MUF öncesi (T3) değerini baz alarak, TNF- α düzeyinin postoperatif 1.ve 24.saatte hastaların %50'sinde azalma olduğu görülmüştür (Grafik 6).

IL-10 düzeylerinin postoperatif 1.ve 24.saatte hastaların %31.2'sinde azaldığı görülmüştür (Grafik 7).

IL-8, IL-6 ve IL-1b düzeylerinde postop 1.saatte azalma görülmemiştir. Postop 24.saatte ise anlamlı azalma görülmüştür (Grafik 8,9,10).

Bu bulgulara göre IL-10 ve TNF- α diğer interlökinlere (IL-8, IL-6 ve IL-1b) göre daha fazla filtre edildiği düşünülmektedir.

Montenegro L.M ve arkadaşların yaptığı bir araştırmada KPB sonrası dolaşımdaki IL-6,IL-8,C5a ve TNF- α düzeyin düşürüldüğü durumlarda miyokard ve akciğer fonksiyonların daha iyi olduğu gösterilmiştir.⁸¹

Laffey ve arkadaşların yaptığı araştırmada IL-8 akciğer üzerinde daha etkili, IL-6 ise miyocard üzerinde daha etkili olduğunu vurgulamıştır.⁸²

Çalışmaya katılan hastaların ekstübasyon saatleri ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; IL-1b,IL-10 ve TNF- α 'nın ekstübasyon süresini etkilemediği görülmüştür.

IL-6 ve IL-8'in ise ekstübasyon süresini negatif yönde etkilediği görülmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$), (Grafik 11,12).

Erken ekstübe edilen hastaların (ilk 24 saat) hepsinde IL-6 ve IL-8 seviyeleri hep düşük gelmiştir.

Shinji Hirai'nin yaptığı çalışmada KPB sonrası IL-6 adeziv nötrofil-kardiyak miyosit ekileşimini uyardığı ve miyokard hasarı oluşturduğu göstermiştir.⁷³

Bizim çalışmada hastaların inotropik destek ihtiyacı ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; sadece IL-6 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Dolaşımda IL-6 düzeyi yüksek olduğu durumlarda inotropik destek ihtiyacı artmıştır (Grafik 13,14).

Allan ve arkadaşların yaptığı çalışmada, pediatrik kalp cerrahisinin postoperatif döneminde IL-6 ve IL-8 düzeyin, hastaların yoğun bakımda kalma süresi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.⁷⁷

Bizim çalışmamızda, MUF uygulandıktan sonra (T4,T5,T6) ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeylerinin çok yüksek olduğu hastalarda, yoğun bakım sürecinin sıkıntılı olduğu görülmüştür. Yüksek doz inotrop desteği gereksinimi olmuş ve geç ekstübe edilmişlerdir (Grafik 11,12,13,14).

Shinji Hirai'nin yaptığı çalışmada KPB'tan kısa bir süre sonra IL-6 düzeyinin yüksek olması SIRS gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada IL-10 düzeyinin yüksek olduğu grupta, IL-6 ve IL-8 değerlerin düşük olduğu ve SIRS gelişimin daha az olduğu gösterilmiştir.⁷³

Giomarelli ve arkadaşların yaptığı çalışmada negatif etkili sitokinlerin üretimi ve salınımı anti-inflamatuvar etkisi olan IL-10 tarafından sınırlandırıldığı gösterilmiş ve dolaylı olarak kalp ve akciğerde üzerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁷⁹

IL-10'un TNF- α , IL-6 ve IL-8'in güçlü bir inhibitörü olduğu bilinmektedir.⁸²

Bizim çalışmamızda, anestezi indüksiyonundan sonra (T1) IL-10 düzeyi diğer zamanlarda ölçülen düzeylerin ortalamasının üzerinde (1.5-2 katı) olduğu hastalarda, IL-6 ve IL-8 düzeylerin (özellikle T5 ve T6) hep düşük geldiği görülmüştür. (Grafik 15) Hastaların postoperatif durumlarını da değerlendirdiğimizde, erken ekstübasyon, inotrop ihtiyacı olmamış, yoğun bakım süresi ve taburcu süresi kısa olmuştur.

Postoperatif erken dönemde IL-6 ve IL-8 düzeyi yüksek olursa, hastanın yoğun bakım süreci sıkıntılı geçeceğini düşünebiliriz. Bu durumu engileyebilmek ya da azaltabilmek için IL-10 düzeyini artırabilecek medikasyondan faydalanılabilir.

Çalışmaya katılan hastaları siyanotik ve asiyanotik olarak 2 gruba ayırdığımızda, MUF sonrası (T4) IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ortalamasının siyanotik grupta asiyanotik gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında interlekin seyrinde istatistiksel olarak ise fark yoktur ($p>0,05$).

Yapılan çalışmalara rağmen, MUF işleminden sonra filtre edilen sitokin miktarın pediatric kalp cerrahisinde faydalı olup olmadığı tartışmalıdır.^{76,80} Fakat, kalp fonksiyonları, kanama pıhtılaşma sistemi ve akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmalarla gösterilmiş bir tekniktir. Uç organ hasarını azalttığı saptanmıştır.⁶⁸ Bu nedenle pediatrik kalp cerrahisi yapılan birçok merkez MUF'u operasyon prosedürlerine eklemiş ve yaygın olarak kullanmaktadır.

6. SONUÇLAR

Kliniğimizde Eylül 2013 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında siyanotik ve siyanotik olmayan konjenital kalp hastalığı nedeniyle KPB kullanılarak opere edilen ağırlıkları 1- 30 kg arasında değişen çocuklar üzerinde MUF (Modifiye Ultrafiltrasyon) kullanımının inflamatuvar sistem üzerindeki etkisini ve interlökin seyrini tespit etmek amaçlı 25 hastanın verileri prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda sitokinlerin seyrine baktığımız zaman IL-6,IL-8,IL-10 ve TNF- α düzeyi MUF işleminden hemen sonra en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-1b ise postoperatif 1.saatte en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-6 ve IL-8 postoperatif 1.saatte düşmüş ve 24.saatte ise en düşük değerine ulaşmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların ekstübasyon saatleri ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; IL-1b, IL-10 ve TNF- α 'nın ekstübasyon süresini etkilemediği görülmüştür.

IL-6 ve IL-8'in ise ekstübasyon süresini negatif yönde etkilediği görülmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$), (Grafik 11,12).

Erken ekstübe edilen hastaların (ilk 24 saat) hepsinde IL-6 ve IL-8 seviyeleri hep düşük gelmiştir.

İnotropik destek ihtiyacı ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; sadece IL-6 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Dolaşımda IL-6 düzeyi yüksek olduğu durumlarda inotropik destek ihtiyacı artmıştır (Grafik 13,14).

MUF uygulandıktan sonra (T4,T5,T6) ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeylerinin çok yüksek olduğu hastalarda, yoğun bakım sürecinin sıkıntılı olduğu görülmüştür. Yüksek doz inotrop desteği gereksinimi olmuş ve geç ekstübe edilmişlerdir (Grafik 11,12,13,14).

Anestezi indüksiyonundan sonra (T1) IL-10 düzeyi diğer zamanlarda ölçülen düzeylerin ortalamanın üzerinde (1.5-2 katı) olduğu hastalarda, IL-6ve IL-8 düzeylerin (özellikle T5veT6) hep düşük geldiği görülmüştür (Grafik 15). Hastaların postoperatif durumlarını da değerlendirdiğimizde, erken ekstübasyon, inotrop ihtiyacı olmamış, yoğun bakım süresi ve taburcu süresi kısa olmuştur.

ÖZET

KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN PEDİYATRİK OLGULARDA MODİFİYE ULTRAFİLTRASYONUN SİTOKİNLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Amaç: Pediatrik kalp cerrahisi uyguladığımız, siyanotik/asiyanotik pediatrik vakalarda, MUF öncesi ve sonrası kandaki sitokin (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması ve postoperatif dönemdeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Eylül 2013 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Cebeci Kalp Merkezi Kliniğinde, konjenital kalp hastalıkları nedeni ile KPB kullanılarak opere edilen siyanotik ve siyanotik olmayan çocuklarda, MUF öncesi ve sonrası kandaki sitokin (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması ve postoperatif dönemdeki etkilerini araştırmak amacıyla 25 hastanın verileri prospektif olarak analiz edildi. Ağırlıkları 3-30 kg aralığında değişen, önceden bilinen sistemik otoimmün, genetik, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalığı olmayan, total sirkülatuar areste girilmeyen, elektif şartlarda opere edilen, kalp yetmezliği olmayan, şant operasyonu yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda sitokinlerin seyrine baktığımız zaman, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyi MUF işleminden hemen sonra en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-1b ise postoperatif 1.saatte en yüksek değerine ulaşmıştır. IL-6 ve IL-8 postoperatif 1.saatte düşmüş ve 24.saatte ise en düşük değerine ulaşmıştır. Hastaların ekstübasyon saatleri ve interlökin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; IL-1b, IL-10 ve TNF- α 'nın ekstübasyon süresini etkilemediği görülmüştür.

IL-6 ve IL-8'in ise ekstübasyon süresini negatif yönde etkilediği görülmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Anestezi indüksiyonundan sonra (T1) IL-10 düzeyi diğer zamanlarda ölçülen düzeylerin ortalamanın üzerinde (1.5-2 katı) olduğu hastalarda, IL-6 ve IL-8 düzeylerin (özellikle T5 ve T6) hep düşük geldiği görülmüştür. Hastaların

postoperatif durumlarını da değerlendirdiğimizde, erken ekstübasyon, inotrop ihtiyacı olmamış, yoğun bakım süresi ve taburcu süresi kısa olmuştur.

Sonuç: Pediatrik açık kalp cerrahisinde modifiye ultrafiltrasyonun kullanımının hemokonsantrasyon özelliğinden dolayı sitokin düzeylerinin azaltmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Modifiye ultrafiltrasyon, kardiyopulmoner baypas, pediatrik açık kalp cerrahisi

ABSTRACT

EFFECTS OF MODIFIED ULTRAFILTRATION ON CYTOKINES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CONGENITAL SIYANOTIC/NONSIYANOTIC HEART DEFECT WHO UNDERWENT OPEN HEART SURGERY.

Aims: Comparing serum cytokines (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) and their effect on postoperative term in pediatric patients with congenital siyanotic/nonsiyanotic heart defect who underwent open heart surgery

Materials and methods: In this study, we assessed 25 children who underwent pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass from September 2013 to August 2014. Patients who had redo cardiac surgery, preoperative organ dysfunction, otoimmune disease, genetic disorders, shunt and emergency operations were excluded. Preand postoperative biochemical parameters, postoperativeurine output, chest tube drenaige, diüretic usage, blood and bloodproduct transfusion, dialysis requirement and mortality were compared.

Results: In our study we found that level of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α was highest after MUF. IL-1b wast highest 1 hour after operation. IL-1b,IL-10 and TNF- α does not effect extubation time.

IL-6 and IL-8 effect ekstubation time negatively ($p < 0,05$).

Conclusions: Hemodynamic, pulmonary, hematologic and immunologic effects of modified ultrafiltration are well known. Although our study group was not big enough to get a conclusion, we believe that modified ultrafiltration can not decrease the level of serum cytokines because of hemoconsantration.

Key words: Modified ultrafiltration, cardiopulmonary bypass, pediatric open heart surgery

7. KAYNAKLAR

1. Örer A, Oto Ö: Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi. GKDC Dergisi 1999. 7: 1-6
2. Paç M ve ark: Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. ci baskı, Ankara: Özyurt matbaacılık 2004. 1265- 1275.
3. McGiffin DC, Kirklin Ki: Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In Sabiston DC, Jr., Spencer FC. Surgery the Chest. 61h ed, yol II, Philadelphia. WB Saunders 1995. 1256-1271
4. Boodhwani M, Hamilton A, Varennes B, Mesana T, et al: A multicenter randomized controlled trial to assess the feasibility of testing modified ultrafiltration as a blood conservation technology in cardiac surgery. J Thorac and Cardiovasc Surg 2010. 139: 701-706
5. Yokoyama K, Takabayashi S, Komada T, Onoda K, Mitani Y, Iwata H, ShimpoH: Removal of prostaglandin E2 and increased intraoperative blood pressure during modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. J Thorac and Cardiovasc Surg 2009. 137:730-735
6. Sever K, Uğurlucan M, Baflaran M, Güngör F, Çetin G, Tireli E: Pediatrik Kalp Cerrahisinde Modifiye Ultrafiltrasyon, Pediatrik Kalp Cerrahisi ve Ultrafiltrasyon. İÜ Kardiyol Enst Derg 2008. 7 (2): 21-26
7. Naik SK, Elliott MJ: Ultrafiltration and paediatric cardiopulmonary bypass. Perfusion 1993. 8:101-112,
8. Magilligan DJ, Oyama C: ultrafiltration during cardiopulmonary bypass: Laboratory evaluation and initial clinical experience. Ann Thorac Surg 1984. 27:33-39

9. Raja GS, Yousufiddin S, Rasool F, Nubi A, Danton M, Pollock J: Impact of Modified ultrafiltration on mortality after pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006. 14: 341-350
10. Li J, Hoschtitzky A, Allen ML, Elliot MJ, et al: An analysis of oxygen consumption and oxygen delivery in eutermic infants after cardiopulmonary bypass with modified ultrafiltration. *Ann Thorac Surg* 2004. 78:1389-1396
11. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, et al: effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998. 66:821-827
12. Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, et al: Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998. 115:36-39
13. Journois D, Israel-Biot D, Pouard P, et al: High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996. 85:965-976
14. Guan Y¹, Wan C, Wang S, Sun P, Long C: Balanced ultrafiltration: inflammatory mediator removal capacity. *Artif Organs*. 2012. Oct;36(10):894-900
15. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al: Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996. 61:651-656
16. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW: Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999. 68:1369-75

17. Chaturvedi RR, Shore DF, White PA, et al: Modified ultrafiltration improves global left ventricular systolic function after open-heart surgery in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999. 15:742-746
18. Wang W, Huang HM, Zhu DM, et al: Modified ultrafiltration in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998. 13:304-310
19. Chew MS, Brix-Christensen V, Ravn HB, Brandslund I, et al: Effect of modified ultrafiltration on the inflammatory response in paediatric open-heart surgery: a prospective, randomized study. *Perfusion* 2002. 17: 327-333
20. Daggett CW, Lodge AJ, Scarborough JE, et al: Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: A randomized prospective study in neonatal piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 115:336-341
21. Naik SK, Knight A, Elliott MJ: A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991. 6:41-50
22. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al: High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996. 85:965–76.
23. Ad N, Snir E, Katz J, et al: Use of the modified technique of ultrafiltration in paediatric open-heart surgery: prospective study. *Isr J Med Sci* 1996. 32:1326-1331
24. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC: Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician* 1999 Apr 1. 59(7): 1857-68.
25. Tanman B, Cantez T, Dindar A: Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatric. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: pp.947-73.*

26. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554
27. T.C.Milli Eğitim Bakanlığı: Biomedikal cihaz teknolojileri kalp akciğer makineleri. Ankara 2013
28. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW: Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. Blood Purif 1987. 5:168–78.
29. Edmunds LH Jr: Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. Ann Thorac Surg 2003. 76:S2220–3.
30. Reeves G: C-reactive protein. Aust Prescr 2007. 30: 74–76.
31. Lin E, DO, Steve E. Calvano, PhD, and Stephen F. Lowry, MD, Flushing, NY, and New Brunswick, NJ: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery 2000. 127: 117-26.
32. Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJH, Gouma DJ: Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. Am J Surg 1998. 175: 311-16.
33. Duymaz H: Akut apandisitinin erken tanısında serum prokalsitonin düzeyi ile serum CRP düzeyinin karşılaştırılması. Kayseri 2005, uzmanlık tezi.
34. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 1997. 112: 676-692.
35. Kopman EA, Ferguson TB: Pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. Anesth analg 1978. 57:367-370

36. Guignard JP: Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 1982. 29:777-787
37. Morgan SH, Mansell MA, Thomson FD: Fluid removal by hemodilution in diuretic resistant cardiac failure. *Br Heart J* 1985. 54:218-219
38. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al: High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996.85:965–76.
39. Hennein HA, et al: Venovenous modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc surg* 1999. 117:496-505
40. Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, Pfammatter JP, Pavlovic M, Zobrist C, Gyax E, Nydegger U, Carrel T: Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: Analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004. 127:1688-1696
41. Mulvihill J, Cazenava JP, Mazucotelli JP, et al: Minimodule dialyzer for quantitative ex-vivo evaluation of membrane hemocompatibility in humans: Comparison of acrylonitrile copolymer, cuprophane and polysulphone hollow fibres. *Biomaterials* 1992. 13:527-536
42. Pascual M, Schifferli JA: Absorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993. 43:903-911
43. Kameyama T, Ando F, Okamoto F, et al: The effect of modified ultrafiltration in pediatric open heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000. 6:19-26

44. Keenan HT, Thiagarajan R, Stephens KE, et al: pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: A Prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2000. 119: 501-505
45. Naik SK, Knight A Elliott MJ: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. Circulation 1991. 84:422-431
46. Ernhardt JD, Moorhty SS, Brown JW, et al: Chest radiography changes after cardopulmonary bypass in children. J Cardivasc Surg 1991. 32:314-317
47. Kautlas TC, Gaynor JW, Nicholson SC, et al: mofied ultrafiltration reduced postoperative morbidity after cavopulmonary connection. Ann Thorac Surg 1997. 64:37-42
48. Stein B, Pfenninger E, Grunert A, et al: The consequences of continuous hemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in porcine endotxic shock model. Intensive Care Med 1991. 17:293-298
49. Groom RC, Akl BF, Albus RA, et al: Alternative method of ultrafiltration after cardioipulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1994. 58:573-574
50. Hodges UM, Berg S, Naik SK, et al: filtration of fentanyl is not the couse of elevation of arterial blood pressure associated with post-bypass ultrafiltration in children J Cardiothorac Vasc Anesth. 1994. 8:653-657
51. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, et al: increased plasma levels of endothelin-1 after cardopulmonary bypass in infants with pulmonary hypertension and congenital heart disease. JJ Thorac Cardiovasc. Surg 1993. 106:473-478

52. Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, et al: Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open-heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997. 64:1787-1789
53. Draaisma AM, Hazecamp MG, Frank M, et al: Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997. 56:521-525
54. Andreasson S, Gothberg S, Berggren H, et al: Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants. *Ann Thorac Surg* 1993. 56:1515-1517
55. Wastaby S: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: A systemic inflammatory reaction induced by the extracorporeal circuit. *Int Care Med* 1987. 13:89-95
56. Haeffner-Cavaillon N, Rousellier N, Ponzio O, et al: Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989. 98:1100-1106
57. Finn A, Naik S, Ceska M, et al: Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993. 105:234-251
58. Barzilay E, Kessler D, Berlot G, et al: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med* 1989. 17:634-637
59. Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, et al: Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: A study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg* 1994. 57:345-352

60. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, et al: Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993. 56:1499-1502
61. Dittrich S, Aktuerk D, Seitz S, Mehwald P, et al: Effects of ultrafiltration and peritoneal dialysis on proinflammatory cytokines during cardiopulmonary bypass surgery in newborn and infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004. 25:935-940
62. Elliott MMJ: Minimizing the bypass circuit: A rational step in the development of paediatric perfusion. *Perfusion* 1993. 8:81-86
63. Elliott MJ: Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thoracic Surg* 1993. 56:1518-1522
64. Patel B, Jeroudi MO, Bolli R: Pathogenesis of ischemic myocardial injury and methods of myocardial protection. In: Garson A Jr, Bricker JT, McNamara DG, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1990. 266–79.
65. Bozdoğan D: Açık kalp cerrahisi uygulanan siyanotik/nonsiyanotik konjenital kalp hastalarında modifiye ultrafiltrasyonun postoperatif karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi. *Uzmanlık tezi*. 2012
66. Hashimoto K, Miyamoto H, Suzuki K, Horikoshi S, Matsui M, Arai T, et al: Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992. 104:666–73.
67. Gaynor JW: Use of ultrafiltration during and after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 200. 122:209–11.

68. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999.68:1107–15.
69. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al: Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988.72:1651–7.
70. Ootaki Y, Yamaguchi M, Oshima Y, Yoshimura N, Oka S: Effects of modified ultrafiltration on coagulation factors in pediatric cardiac surgery. *Surg Today* 2002.32:203–6.
71. Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, Tornabene MA: Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997.64:1787–9.
72. Conte S, Jacobsen JR, Jensen T, et al: Is the arterial switch operation still a challenge in small centers? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997. 11:682-686
73. Hirai Sh: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surgery* 2003.9-6
74. Watanebe T, Sakai Y, Mayumi T, Shimomura T, Song M.H, Tajima K: Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artificial Organs* 1998.22(12):1052-1055
75. Anali G, Torina, Lindenberg M, Silveira-Filho, Karlos A.S. Vilarinho, Egthesady P: Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: A randomized and controlled study. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery* 2012.144-3

76. Kuratani N, Bunsangjaroen P, Srimueang T, Masaki E, Suzuki T, Katogi T: Modified versus conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing clinical outcome parameters. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011.142-4
77. Allan CK, Newburger JW, McGrath E, Elder J, Psinos C, Laussen PC, et al: The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2010.111:1244-51.
78. Zhou G, Feng Z, Xiong H, Duan W, Jin Z: A Combined Ultrafiltration strategy during pediatric cardiac surgery: A prospective, randomized, controlled study with clinical outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013. 27(5):897-902
79. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E et al: Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Annals of Thoracic Surgery* 2003. 76: 117–123
81. Montenegro L.M, Greeley W.J: Pro: The use of modified ultrafiltration during pediatric cardiac surgery is a benefit. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1998.12.4:480-482
82. Laffey J.G, Boylan J.F, Cheng D.C.H: The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002. 97:215-52*6